



Acquisition d'entérobactéries productrices de béta-lactamase à spectre élargi au cours des trois premiers mois de transplantation rénale : étude épidémiologique et impact clinique

Céline Estournet

► To cite this version:

Céline Estournet. Acquisition d'entérobactéries productrices de béta-lactamase à spectre élargi au cours des trois premiers mois de transplantation rénale : étude épidémiologique et impact clinique. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-01121162

HAL Id: dumas-01121162

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01121162>

Submitted on 27 Feb 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives| 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2013

N° 201

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Acquisition d'entérobactéries productrices
de bêta-lactamase à spectre élargi
au cours des trois premiers mois de transplantation rénale :
Étude épidémiologique et impact clinique

Présentée et soutenue publiquement
le 25 octobre 2013

Par

Estournet, Céline

Née le 6 avril 1984 à Fontainebleau

Dirigée par Mme le Docteur Mamzer Bruneel Marie-France PH

Jury :

M. Le Professeur Legendre, Christophe PU-PH Président

M. Le Professeur Arlet, Guillaume PU-PH

M. Le Professeur Haymann, Jean- Philippe PU-PH

M. Le Docteur Join-Lambert, Olivier MCU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

Je remercie Monsieur le Professeur Christophe Legendre pour l'honneur qu'il me fait de présider le jury de cette thèse et pour la confiance qu'il m'accorde en m'accueillant dans son service.

Je remercie le Professeur Guillaume Arlet, le Professeur Jean-Philippe Haymann et le Docteur Olivier Join-Lambert pour l'honneur qu'ils me font d'accepter de juger mon travail.

Je remercie chaleureusement ma directrice de thèse, le Docteur Marie-France Mamzer, d'avoir suscité mon intérêt pour ce sujet et de m'avoir accompagnée de ses nombreux conseils et encouragements.

Je remercie tout autant le Docteur Jean-Ralph Zahar pour son aide précieuse tout au long de ce travail.

Enfin, je souhaite remercier de tout mon cœur,

Mes parents, pour leur bienveillance.

Faustine et Marion, pour leur amitié exceptionnelle.

Anne-Hélène, de m'avoir transmis sa passion de la Néphrologie et de la Réunion.

Sophie et Thomas, pour cette chaleureuse année passée ensemble.

A Fanny, les amis, les co-internes, les colocos, tous ceux qui m'ont soutenue au cours de toutes ces années d'études même à l'autre bout du monde.

Et au moment présent.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BGN : Bactérie à Gram négatif

BMR : Bactérie multi-résistante

BLSE : Béta-lactamase à spectre élargi

C3G, C4G : Céphalosporines de 3^{ème} et de 4^{ème} générations

CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

ECBU : Examen cytobactériologique des urines

EARS-Net : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

ECDC: European Center of Disease and Control

EP-BLSE : Entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre élargi

ERV : *Entérocoque* résistant à la vancomycine

FRI : Faible risque immunologique

HRI : Haut risque immunologique

IIQ : Intervalle interquartile (25^{ème}-75^{ème} percentiles)

MDRD : Equation de l'étude Modification of Diet in Renal Disease

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

RAISIN : Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements.....	2
Liste des abréviations.....	3
Table des matières.....	4
I. Introduction.....	5
A. Définition d'une BLSE.....	6
B. Épidémiologie.....	9
C. Facteurs de risque connus d'acquisition d'EP-BLSE.....	13
D. Les EP-BLSE dans le contexte de la transplantation rénale.....	16
II. Problématique et objectifs de l'étude.....	20
III. Population et méthodes.....	21
A. Type d'étude.....	21
B. Population de l'étude.....	21
C. Méthodologie.....	23
D. Détection des EP-BLSE.....	24
E. Définitions.....	25
F. Analyse statistique.....	26
IV. Résultats.....	27
A. Nombre de patients colonisés ou infectés à EP-BLSE.....	27
B. Colonisation rectale à EP-BLSE à l'admission.....	28
C. Acquisition de colonisation rectale à EP-BLSE.....	29
D. Acquisition clinique d'EP-BLSE.....	31
E. Infections à EP-BLSE.....	33
F. Association entre colonisation rectale et acquisition clinique ou infection.	35
G. Impact clinique	36
H. Caractéristiques cliniques des patients colonisés ou infectés à EP-BLSE...	37
H. Facteurs de risque d'infection en cas de colonisation rectale.....	42
V. Discussion.....	43
VI. Conclusion.....	50
Références bibliographiques.....	52

I. INTRODUCTION

La diffusion des bactéries multi-résistantes (BMR) est devenue un enjeu majeur de santé publique dans le monde entier comme en France. Parmi ces bactéries, les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (EP-BLSE) sont actuellement les plus fréquentes, et leur incidence continue de croître à l'hôpital comme dans la communauté. Les infections causées par les EP-BLSE peuvent être sévères et l'arsenal thérapeutique dont nous disposons est réduit en raison de la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques et de l'absence de nouvelles molécules actives. Le contrôle de leur dissémination passe par la connaissance de leur épidémiologie, la maîtrise de la prescription des antibiotiques ainsi que la mise en œuvre de mesures d'hygiène hospitalière adaptées et renforcées. Les facteurs de risques d'infection et de colonisation à EP-BLSE sont de mieux en mieux décrits dans la population générale. Cependant, peu de données existent sur l'épidémiologie des EP-BLSE chez les patients transplantés rénaux. Ces patients accumulent les facteurs de risque connus d'acquisition et d'infection à EP-BLSE et sont particulièrement à risque d'infections nosocomiales au cours des premières semaines de greffe rénale. Alors qu'une augmentation de l'incidence des infections à EP-BLSE dans cette population est maintenant décrite et que le dépistage est un facteur clé dans la connaissance de l'épidémiologie grâce à l'identification des réservoirs et la compréhension de leur dissémination, aucune étude concernant le dépistage de la colonisation rectale à EP-BLSE chez les transplantés rénaux n'a encore été publiée.

Ce travail a donc été mené afin de documenter la prévalence de la colonisation rectale et l'impact clinique de l'acquisition d'EP-BLSE au cours des premiers mois suivant une transplantation rénale.

A. DÉFINITION D'UNE BLSE

Les bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) sont des enzymes capables d'hydrolyser les bêta-lactamines à large spectre tels que les céphalosporines et sont inhibées *in vitro* par l'acide clavulanique. Elles sont codées par des gènes plasmidiques, transmissibles entre entérobactéries, et la fréquence de mécanismes associés de résistance à d'autres classes d'antibiotiques confère à sa bactérie hôte le statut de bactérie multi-résistante.

1. Mécanismes de résistance aux bêta-lactamines

Les bêta-lactamines constituent une famille majeure d'antibiotiques très largement utilisée en clinique. Ces molécules agissent en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne par fixation aux protéines liant les pénicillines (PLP), enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane, constituant majeur de la membrane plasmique. Chez les bacilles à Gram négatif (BGN), il existe 3 types de mécanismes de résistance aux bêta-lactamines : la faible affinité pour les PLP, les phénomènes d'imperméabilité et d'efflux, et surtout l'inactivation enzymatique par les bêta-lactamases, mécanisme prépondérant chez les entérobactéries (1).

Les bêta-lactamases sont des enzymes catalysant de manière irréversible l'hydrolyse de la liaison amide du cycle bêta-lactame aboutissant à l'inactivation des propriétés antimicrobiennes de la bêta-lactamine.

Elles peuvent être codées par des gènes portés sur les chromosomes bactériens ou sur des plasmides qui sont potentiellement transmissibles entre les espèces bactériennes.

2. Historique

Les premières bêta-lactamases (pénicillinases à spectre étroit) plasmidiques (TEM-1/2, SHV-1) ont été initialement décrites dans les années 1960 chez *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* et ont très vite diffusé parmi d'autres espèces (entérobactéries, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*) (2). Devant l'émergence de ces enzymes, de nouvelles bêta-lactamines stables (notamment céphalosporines à spectre élargi) ont été développées dans les années 1970-80. Cependant, leur utilisation intensive en clinique a été suivie de l'apparition précoce de résistance. Ainsi, la première bêta-lactamase capable d'hydrolyser les céphalosporines à spectre élargi (SHV-2, mutant ponctuel de SHV-1) a été décrite en 1983 dans une souche de *K. pneumoniae* en Allemagne (3). En raison de l'élargissement de leur spectre d'activité, ces enzymes ont été appelées «bêta-lactamases à

spectre élargi» (BLSE), et à ce jour de nombreuses BLSE (> 230) (4) ont été décrites à travers le monde.

3. Classification et phénotype

Les bêta-lactamases, peuvent être réparties selon plusieurs types de classifications. Les plus utilisées étant la classification structurale de Ambler (5) et la classification fonctionnelle de Bush-Jacoby-Medeiros (6). Le schéma de Ambler sépare les différents types de bêta-lactamase en 4 groupes selon leur séquence peptidique et la nature de leur site actif. Les enzymes de classe A, C et D sont dites à sérine active tandis que celles de classe B sont appelées métallo-bêta-lactamases (qui sont des carbapénèmases). La classification de Bush-Jacoby-Medeiros répartit les enzymes selon leurs profils de substrat et d'inhibition de ces enzymes en 3 groupes.

Classiquement, les BLSE sont des bêta-lactamases de classe A et du groupe 2be. Elles confèrent à la bactérie hôte une résistance aux bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines y compris C3G et C4G) à l'exception des céphamycines (ex : cefoxitine) et des carbapénèmes (ex : imipénème), et sont sensibles *in vitro* à l'acide clavulanique (inhibiteur de bêta-lactamase) (**Tableau I**). Elles sont également le plus souvent codées par des gènes plasmidiques. Elles sont actuellement classées en différentes familles selon leur structure moléculaire, les plus fréquentes étant les BLSE dérivées de TEM et SHV, et les BLSE de type CTX-M.

D'autres mécanismes de résistance peuvent être transmis sur le même plasmide et conférer à l'entérobactérie des résistances associées à d'autres classes d'antibiotiques comme le cotrimoxazole, les aminosides et les fluoroquinolones (7).

Groupe selon Bush	Classe selon Ambler	Substrat	Inhibition par IBL	Exemples d'enzymes
1	C	Céphalosporines	-	<i>E.coli</i> AmpC
2b	A	Pénicillines, céphalosporines à spectre étroit (C1G, C2G)	+	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	+ Céphalosporines à spectre élargi (C3G, C4G), monobactames	+	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15
2d	D	Cloxacilline	v	OXA-1, OXA-10
2de	D	+ Céphalosporines à spectre élargi	v	OXA-11, OXA-15
2f	A	Carbapénèmes	v	KPC-2
3	B	Carbapénèmes	-	IMP, VIM-1

Tableau I. Classification non exhaustive des bêta-lactames

Extrait et adapté de la classification de Bush-Jacoby-Medeiros mise à jour en 2009 (6)
IBL : Inhibiteur de bêta-lactamase, v : variable

4. Détection

Au laboratoire de microbiologie, deux approches sont possibles pour la détection de BLSE : 1) la détection phénotypique qui évalue la capacité de l'enzyme à hydrolyser certaines céphalosporines et la capacité de l'acide clavulanique à contrecarrer cette hydrolyse et 2) la méthode génotypique, basée sur l'amplification génomique par PCR des gènes responsables de la production des BLSE. En raison de la complexité et de la diversité des plasmides et des gènes codant pour ces bêta-lactamases, le génotypage n'est pour l'instant pas réalisée en contexte diagnostique, car ces techniques sont trop longues et trop onéreuses. Elles sont néanmoins utilisées au cours d'études épidémiologiques.

La détection phénotypique est donc utilisée en routine via l'analyse interprétative de l'antibiogramme classique par disque diffusion. Elle repose sur l'observation d'une synergie entre l'acide clavulanique (ou autre inhibiteur de bêta-lactamase) et les C3G, C4G ou l'aztréonam : la présence d'inhibiteur rétablit *in vitro* la sensibilité à ces antibiotiques et la réunion des zones d'inhibition des 2 antibiotiques réalise une image en « bouchon de champagne ». De plus, on doit observer une sensibilité conservée à la céfoxitine et à l'imipénème. Le diagnostic est confirmé par la méthode de rapprochement des disques (Figures 1-3).

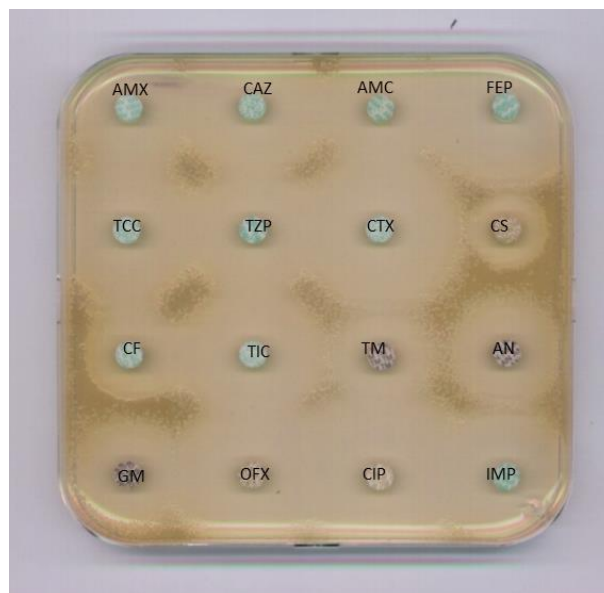


Figure 1. Antibiogramme d'une souche d'E.coli sauvage

AMX: amoxicilline, CAZ: ceftazidime, AMC: amoxicilline + ac. clavulanique, FEP: céfépime, TCC: ticarcilline + ac. clavulanique, TZP: tazocilline + tazobactam, CTX: céfotaxime, CS: colistine, CF: céfalotine, TIC: ticarcilline, TM: tobramycine, AN: amikacine, GM: gentamycine, OFX: ofloxacine, CIP: ciproflxacine, IMP: imipénème

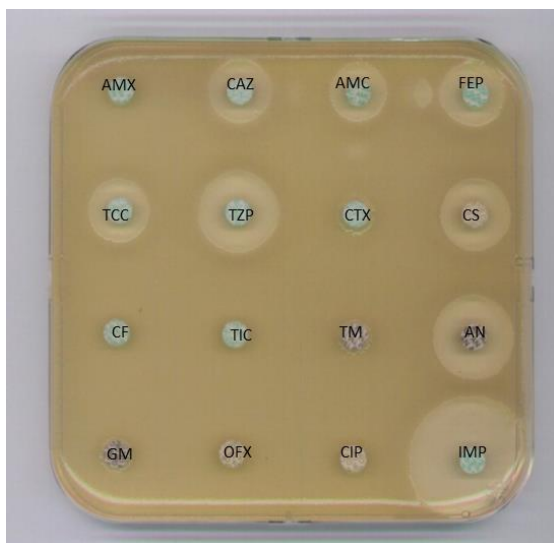


Figure 2. Antibiogramme d'une souche d'E.coli sécrétrice de BLSE.

Réduction des diamètres d'inhibition autour des C3G (CAZ, FEP, CTX) et zone de synergie entre l'AMC et ces C3G. Résistance associée aux aminosides (TM et GM) et aux fluoroquinolones (OFX et CIP). Sensibilité à l'IMP.

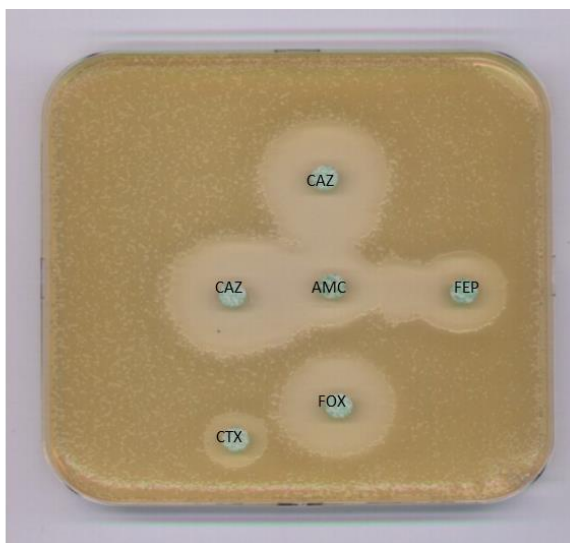


Figure 3. Test de synergie de confirmation sur une souche d'E.coli sécrétrice de BLSE.

Le rapprochement des disques de C3G (CAZ, FEP, FOX) à 30 mm du disque d'AMC facilite la détection des BLSE. Noter l'image en « bouchon de champagne » entre AMC et FEP. Résistance au CTX et sensibilité à la céfoxitine (FOX).

(Source : <http://bacterioweb.univ-fcomte.fr>)

B. ÉPIDÉMIOLOGIE

1. Diffusion des EP-BLSE (8)(9)

Depuis leur première description, la prévalence des EP-BLSE n'a cessé d'augmenter.

Jusqu'à la fin des années 1990, la majorité des BLSE détectées étaient dérivées de TEM-1/2 et de SHV-1 par mutations ponctuelles. Les souches productrices de BLSE étaient souvent associées à des épidémies nosocomiales, notamment dans les unités de réanimation et les unités de soins intensifs (USI). La prévalence des BLSE était plus forte chez *K. pneumoniae* que chez *E. coli*.

Depuis ces dix dernières années, d'importants changements épidémiologiques ont eu lieu : 1- émergence des BLSE de type CTX-M de façon explosive avec supplantation des BLSE de type TEM/SHV dans la plupart des pays ; 2- changement de bactérie hôte de *K. pneumoniae/Enterobacter* spp. vers *E. coli* devenue la première espèce d'entérobactérie productrice de BLSE ; 3- augmentation du nombre de souches productrices de BLSE dans les services hospitaliers hors USI, notamment dans les établissements de long et moyen séjour et surtout très nette augmentation des infections communautaires (notamment urinaires) dues à

ces bactéries productrices de BLSE ; 4- possibilité d'associations de différents types de bêta-lactamases limitant les options thérapeutiques. De plus, les mécanismes de diffusion de CTX-M semblent plus complexes, mettant en jeu la diffusion de plasmides (épidémies de plasmides) et/ou d'autres éléments génétiques mobiles plutôt que la diffusion unique d'un clone bactérien (10). Enfin, les BLSE dites «mineures» restent rares même si certaines ont été décrites dans différentes parties du monde (GES, PER, VEB principalement détectées chez *P. aeruginosa* et *Acinetobacter* spp. (11)) et pourraient émerger dans le futur.

2. Impact de l'acquisition d'EP-BLSE

Ces EP-BLSE peuvent être à l'origine d'infections graves, telles que des bactériémies, infections intra-abdominales, respiratoires et urinaires (en particulier communautaires). Elles posent de nombreux problèmes qui se déclinent autant à l'échelle des individus concernés qu'en termes de santé publique (12).

Le risque individuel peut être celui d'une surmortalité liée à ces infections (13) et une perte de chance en cas de sepsis sévère lorsque l'antibiothérapie empirique démarrée en urgence n'est pas adaptée (14). Cependant, une association entre la surmortalité et le délai d'adéquation de l'antibiothérapie reste discutée. Elle est retrouvée au cours de bactériémies à *E.coli* BLSE dans une méta-analyse réalisée en 2007 par Schwaber *et al.* (15). Alors que dans une étude prospective cas-témoin menée par Rodriguez-Baño *et al.* et publiée en 2010, la surmortalité serait plutôt associée aux résistances multiples aux antibiotiques autres que pénicillines et céphalosporines qu'au délai d'adaptation de l'antibiothérapie (16).

En termes de santé publique, l'augmentation de la prévalence des infections à EP-BLSE est responsable d'un allongement de la durée d'hospitalisation et des coûts hospitaliers (17), et surtout de l'augmentation de la consommation des antibiotiques de dernière ligne à très large spectre que sont les carbapénèmes, faisant craindre la sélection et la diffusion d'entérobactéries productrices de carbapénémases et l'émergence de bactéries « toto-résistantes » (18).

3. Prévalence actuelle

L'ECDC (European Center of Disease Prevention and Control) dans son rapport annuel publié en novembre 2012, dresse l'état des lieux de la résistance aux antibiotiques en Europe en 2011 (19). Les infections associées aux soins liées aux bactéries à Gram négatif (BGN), la résistance des BGN aux céphalosporines (liée à la production de BLSE, dans 65 à 100% des cas) ainsi que la multi résistance (résistance combinée à au moins 3 antibiotiques tels que les amino-pénicillines, céphalosporines de 3ème génération, fluoroquinolones et aminosides) continuent d'augmenter. C'est également le cas pour les entérobactéries productrices de carbapénémase qui sont responsables d'épidémies locales dans certains pays d'Europe. Les proportions des souches résistantes d'*Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* sont très variables d'un pays à l'autre et se distribuent selon un gradient Nord-Sud, les prévalences les plus élevées étant retrouvées dans les pays du Sud et de l'Est de l'Europe (**Figure 4**).

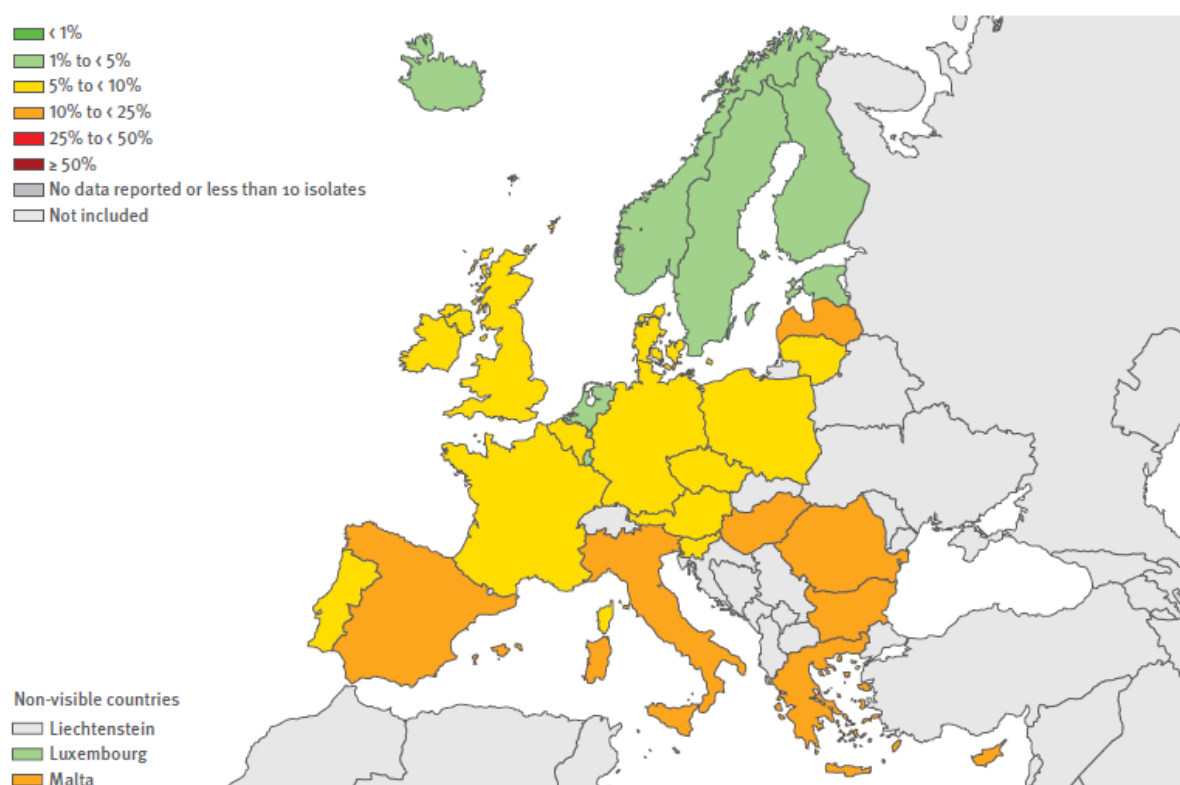


Figure 4. Pourcentage d'*E.coli* résistant aux C3G dans les infections invasives (bactériémies, liquide cébrospinal) en Europe en 2010.

Source : ECDC rapport annuel 2012, EARS-Net

En France, dans ce même rapport, les proportions de souches résistantes aux C3G ont augmenté entre 2005 et 2010 de 2% à 8,6% pour *E.coli* (2/3 par production de BLSE) et de 4,9% à 19,3% (3/4 par production de BLSE).

De plus, le rapport BMR-RAISIN (20) décrit une diminution de l'incidence globale des SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline) de 0,72 à 0,41 pour 1000 journées d'hospitalisation entre 2002 et 2010, parallèle à une augmentation significative de 282% des EP-BLSE, de 0,17 à 0,48 pour 1000 journées d'hospitalisation.

4. Principes de contrôle de la dissémination et des infections à EP-BLSE (21)

La surveillance épidémiologique des EP-BLSE est primordiale pour la lutte contre la dissémination des EP-BLSE, afin de suivre les taux de résistance et définir le niveau d'endémicité en termes de prévalence et d'incidence. Elle est désormais une des priorités de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Au niveau européen, cette mission est coordonnée par l'ECDC (European Center for Disease Prevention and Control), via le réseau EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Network). Enfin au niveau national, la surveillance est coordonnée par le réseau RAISIN (Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales), à l'échelon inter-régional par les CCLIN (Centres de Coordination de lutte contre les infections nosocomiales) et au niveau hospitalier, le CLIN local formée d'équipes pluridisciplinaire de professionnels de santé et de représentants des usagers. Ils participent à la surveillance de l'épidémiologie des BMR en général et établissent de recommandations, de programmes d'actions et de lutte, d'information et de formation ainsi que l'évaluation des actions de lutte à leur échelle.

Le réservoir et le mode de transmission doivent être identifiés. Pour les EP-BLSE, le site de colonisation est le tube digestif où *E.coli* est prédominante, et est appréhendé par le dépistage de la colonisation rectale. Celui-ci-ci est recommandé chez les patients contacts de patients connus colonisés ou infectés. En pratique, il est réalisé systématiquement à l'admission dans les services à haut risque tels que les unités de réanimation afin d'identifier les patients porteurs à l'hôpital, d'évaluer la pression de colonisation et d'approcher le risque de diffusion et d'infection.

A l'hôpital, la transmission croisée inter patients est manuportée et doit être limitée par une hygiène des mains et des soins adéquate ainsi qu'un ratio personnel/soignants compatible avec la charge en soins et la compliance de ces mesures d'hygiène (22).

Le risque de dissémination peut également être limité par l'isolement des patients colonisés ou infectés en chambre individuelle, ou rassemblement des patients dans une unité

dédiée avec un personnel dédié (cohorting) en cas de nombre de chambre individuelles insuffisant, ainsi qu'en réduisant dans la mesure du possible la durée de séjour de ces patients.

La communication et la transmission d'information entre les différents acteurs de soins est indispensable et doit se faire grâce à des systèmes d'alerte et de notifications des patients nouvellement colonisés/infectés ou ayant des antécédents, notamment au cours de transfert entre services et en structure de soins long séjour, afin de mettre en place d'emblée les mesures adéquates.

La prescription d'antibiotiques doit être maîtrisée et limitée afin de réduire la pression de sélection antibiotique en évitant les agents auxquels les souches sont résistantes dans le site de colonisation.

La fréquence des procédures invasives doit être minimisée car elles favorisent une infection à partir du site de colonisation (sondage vésical, l'intubation trachéale, sonde nasogastrique, chirurgies intestinales...). Ces procédures doivent être encadrées par une antibioprophylaxie adaptée au profil de résistance.

Les modèles d'évolution épidémiologique des *Staphylocoques aureus* résistants à la méthicilline (SARM) et des *Entérocoques faecium* résistants aux glycopeptides (ERG) semblent démontrer que les mesures de surveillance et de prévention adaptées permettent d'obtenir la stabilisation, voire la régression de la progression des résistances (19)(20).

C. FACTEURS DE RISQUE CONNUS D'INFECTIONS À EP-BLSE

Devant l'augmentation de l'incidence des infections à EP-BLSE nosocomiales et dans la population générale, il est primordial de pouvoir identifier les patients à risque afin de mieux cibler ceux qui nécessitent un traitement empirique de première intention par carbapénème.

1. Facteurs de risque d'infections nosocomiales

De nombreuses études, pour la majorité des études cas-contrôle ont été menées depuis ces 15 dernières années afin d'identifier les facteurs de risque d'infections nosocomiales à EP-BLSE. Les plus fréquemment identifiés sont les suivants (23)(24)(25)(26):

- les traitements antibiotiques par céphalosporines et fluoroquinolones ;
- les procédures invasives et la présence de matériel étranger, en particulier le sondage vésical ou la ventilation mécanique et la présence de cathéters centraux ;

- les antécédents d'hospitalisation, notamment en unités de soins intensifs, ainsi que la durée de séjour prolongée ;
- les facteurs liés au statut et comorbidités du patient avec l'âge avancé, la présence de maladies chroniques (diabète, insuffisance rénale chronique, cirrhose hépatique, pathologie pulmonaire chronique obstructive).

2. Facteurs de risque d'infections communautaires

Les facteurs de risque d'infections communautaires à EP-BLSE le plus souvent identifiés au cours des études sont le diabète, l'âge élevé (supérieur à 65 ans), l'usage d'antibiotiques (dont les fluoroquinolones), et les infections urinaires à répétition. Le contact avec les établissements des soins est le facteur de risque prédominant, avec les antécédents d'hospitalisation ou l'institutionnalisation en établissements de long séjour (27)(28)(29)(30)(31).

Cependant, diverses études menées dans le monde et en Europe observent une proportion variable de patients ne présentant aucun de ces facteurs de risque, témoignant de la diffusion importante des EP-BLSE dans la communauté, et de la nécessité de poursuivre les études afin de mieux comprendre la complexité de leur épidémiologie.

Récemment, une étude française prospective et multicentrique s'est intéressée au mode de vie et à l'origine des patients ayant un prélèvement clinique positif à EP-BLSE à l'admission à l'hôpital, et a pu montrer, entre autres, une association avec le fait d'être né ou de vivre dans un pays en dehors de l'Europe, de vivre en collectivité ou d'être une personne dépendante pour les actes de la vie quotidienne (30). Les voyages en pays à prévalence élevée d'EP-BLSE tels que l'Inde, le Moyen-Orient ou l'Afrique ont également été rapportés comme facteur de risque indépendant d'infection communautaire à *E. coli* BLSE (31).

3. Colonisation fécale à EP-BLSE

Le dépistage de la colonisation fécale est un facteur clé dans la connaissance de l'épidémiologie des EP-BLSE via l'identification des personnes à risque, du réservoir et de leur mode de dissémination et joue un rôle dans le contrôle des infections (32).

Ces dernières années, on observe une augmentation de l'incidence du portage fécal à EP-BLSE dans diverses populations, tant hospitalisées qu'ambulatoires ou dans la communauté et des facteurs de risque de colonisation fécale ont pu être identifiés dans la population générale : le sexe masculin, la résidence en maison de santé, la perte d'autonomie, les antibiothérapies antérieures, l'insuffisance rénale chronique, une hépatopathie ou un

traitement par protecteurs gastriques anti- H2 (28). Valverde *et al.* (33) décrit une prévalence élevée du portage fécal d'EP-BLSE chez les personnes vivant sous le même toit que des patients ayant un antécédent récent d'infection à EP-BLSE. Enfin, à l'hôpital, une antibiothérapie récente est le facteur de risque qui ressort le plus souvent en analyse multivariée (34) (35).

4. Relation entre colonisation rectale et infection à EP-BLSE

La colonisation préalable est un facteur de risque connu d'infection nosocomiale (36) et la présence d'*E.coli* résistant dans les selles est associée à la survenue d'infections urinaires récidivantes (37). Cependant le lien physiopathologique spécifique entre colonisation fécale à EP-BLSE et le risque d'infection, bien que plausible, n'est pas déterminé et l'impact d'une colonisation préalable sur le risque individuel de développer une infection est discuté.

L'influence de la pression de colonisation sur le risque de développer une infection n'est pas connue pour les BMR à Gram-négatif (38).

Les études de Reddy *et al.* (39) et Ben Ami *et al.* (28) considèrent le portage d'*E.coli* BLSE à l'admission comme un facteur de risque de bactériémie ultérieure à *E.coli* BLSE chez les patients hospitalisés tous services médicaux confondus. Dans l'étude de Bert *et al.* (40) la présence d'une colonisation rectale avant transplantation hépatique est identifiée comme un facteur de risque indépendant d'infection à EP-BLSE dans les 4 mois suivant la chirurgie.

A l'opposé, Arnan *et al.* observent une absence de corrélation entre la colonisation fécale à *E.coli* BLSE et le risque de bactériémie chez les patients hématologiques hospitalisés pour neutropénie ainsi que l'absence d'influence négative sur le pronostic de ces patients (durée de séjour, mortalité). Ils concluent à une absence de bénéfice en termes de discrimination des patients à risque par rapport aux coûts engagés dans le contexte hématologique (41). Enfin, Razazi *et al.* (34) dans une étude prospective retrouve une prévalence élevée du portage fécal à l'admission en USI et cependant un faible taux d'infection à EP-BLSE au cours de l'hospitalisation, le portage fécal à l'admission en USI ne semblant pas être prédicteur d'infection dans ce contexte.

L'impact de la colonisation rectale dépend donc probablement de la population étudiée et des pratiques de soins qui leur sont spécifiques.

D. LES EP-BLSE DANS LE CONTEXTE DE LA TRANSPLANTATION RENALE

1. De nombreux facteurs de risque d'acquisition d'EP-BLSE avant la greffe

Les patients en attente de transplantation rénale accumulent les facteurs de risque classiques d'acquisition et d'infection à EP-BLSE. En effet, l'âge de survenue de l'insuffisance rénale chronique terminale augmente (42), les modalités d'épuration extra rénale souvent nécessaires avant la transplantation sont des traitements lourds, le plus souvent administrés au sein d'établissements de soins, et nécessitant des dispositifs invasifs prédisposant à un risque de transmission croisée, ainsi qu'à des infections et à une pression de sélection antibiotique augmentée. L'insuffisance rénale chronique et l'hémodialyse (28) sont de plus des facteurs de risque d'acquisition d'EP-BLSE décrits dans la communauté, et les unités de dialyse ont été identifiées comme potentiel source de contamination au cours d'épidémies nosocomiales d'*Enterobacter cloacae* BLSE (43). Les malades de dialyse sont donc susceptibles d'être porteurs d'EP-BLSE ou d'avoir été exposés à une pression de sélection des antibiotiques et à un risque de transmission croisée avant même la transplantation (44).

2. Un risque d'infections nosocomiales élevé au cours de la transplantation

La transplantation d'organe en tant que telle a été identifiée comme facteur de risque indépendant de bactériémie nosocomiale à *E.coli* BLSE (16).

La susceptibilité des malades aux infections est maximale au décours immédiat de la greffe à la faveur de la rupture des barrières cutané muqueuses imposée par l'acte chirurgical et des diverses manipulations invasives, et reste présente tout au long de leur vie. Les infections bactériennes, les germes en cause étant le plus souvent des entérobactéries, occupent le devant de la scène des complications de la transplantation rénale, notamment la première année, marquée surtout par le risque d'infection urinaire (45) (46) (47) . La prééminence du risque d'infections nosocomiales est d'ailleurs parfaitement documentée au cours des premières semaines qui suivent la greffe (47) (48) (49). La nature des germes en cause et leur profil de résistance aux antibiotiques dépendent de l'écologie du service hospitalier de soins, elle-même dépendante de l'écologie de la politique locale de maîtrise de la prescription des agents anti-infectieux.

3. Une exposition au risque majorée par les nouvelles pratiques de greffe

En effet, les pratiques de greffe se sont modifiées. L'antibioprophylaxie préopératoire s'est généralisée, permettant une réduction des infections en post-greffe immédiat mais exposant les patients à une pression de sélection antibiotique.

D'autre part, des patients plus fragiles sont désormais greffés, parfois atteints de déficits immunitaires préalablement à la transplantation du fait d'un déficit immunitaire congénital, d'une allogreffe de moëlle préalable, ou d'une infection par le VIH. Les associations d'immunosuppresseurs utilisées sont devenues plus puissantes pour minimiser le risque de rejet aigu (50) tout en autorisant des transplantations à plus haut risque immunologique. De nouvelles molécules sont utilisées, au sein d'associations complexes, ajoutant aux immunosuppresseurs visant l'immunité cellulaire des traitements ciblant l'immunité humorale tels que les immunoglobulines intraveineuses, le rituximab ou les échanges plasmatiques (51) (52) (53).

Enfin, les patients transplantés profitent volontiers de leur autonomie pour voyager et sont donc régulièrement exposés aux germes endémiques dans les régions qu'ils visitent (54).

4. Les données épidémiologiques disponibles sont peu nombreuses

a. Les infections liées à EP-BLSE

La prévalence des infections à BLSE chez les transplantés rénaux est peu étudiée, et certainement en partie dépendante de celle observée dans la population générale de la localisation géographique concernée, de l'établissement de soins, et de l'écologie et les pratiques de soins du service dans lequel les malades sont pris en charge.

Ainsi, les BLSE représentent aujourd'hui une proportion variable allant de 12 jusqu'à 70% des souches d'entérobactéries responsables d'infections après transplantation rénale, le plus souvent de siège urinaire (55)(56)(57)(58). Plusieurs travaux s'entendent pour démontrer une augmentation de leur incidence et une sur-représentation des EP-BLSE parmi les souches de BGN isolées dans le contexte de la transplantation rénale, avec des proportions entre 1,5 et 3,5 fois plus élevées que celles observées à l'échelle de l'établissement au cours de la même période (55)(56).

Certains facteurs de risque spécifiques et indépendants d'infection à EP-BLSE ont pu être identifiés au cours d'une étude prospective espagnole (56), à savoir la double transplantation rein-pancréas, l'exposition aux antibiotiques, la dialyse post transplantation, et

l'existence d'un obstacle sur les voies urinaires. La nécessité de reprise chirurgicale et un antécédent d'infection urinaire ont également été rapportés comme facteurs de risque d'infection urinaire à EP-BLSE dans une étude rétrospective brésilienne (59).

Le délai de survenue des infections à BMR est variable, volontiers précoce au cours des six premiers mois de greffe (56)(60).

Chez les patients transplantés rénaux, bien qu'il ait été mis en évidence un retard fréquent à la mise en œuvre d'une antibiothérapie, la gravité des infections à EP-BLSE serait superposable à celle des infections dues aux souches sensibles des mêmes germes, et ne semble pas associée à une surmortalité (55)(56).

Les carbapénèmes restent le traitement de choix de ces infections et la crainte de voir émerger sur ce terrain des BGN résistants producteurs de carbapénémases est désormais une réalité, attestée par la description récente d'une épidémie de *Klebsiella pneumoniae* résistante aux carbapénèmes dans une unité de transplantation Brésilienne. Au cours de cette épidémie, le taux d'infections cliniques était élevé, et la mortalité de 42% (61).

b. Risque de transmission via le greffon

Les pratiques de transplantation ont la particularité de soumettre les patients à un risque supplémentaire de transmission d'agents infectieux, via le greffon. La contamination des organes prélevés, tout comme les infections bactériennes des donneurs, sont fréquentes mais donnent lieu à très peu de cas de transmission d'infection aux receveurs d'organes.. L'acquisition par le receveur d'une infection à EP-BLSE à partir d'une infection du donneur est possible et justifie le partage des informations microbiologiques concernant les donneurs avec l'ensemble des équipes de transplantation concernées (62). En effet, la méconnaissance d'une infection à EP-BLSE évolutive chez le donneur, et susceptible d'être transmise expose le receveur au risque d'un retard à l'adaptation du traitement antibiotique en cas d'infection systémique secondaire comme dans ces cas décrits au Texas et en Californie de la transmission d'une souche multirésistante d'E.coli via le greffon et responsable d'infection systémique et de la perte des greffons des 2 receveurs (63). Il n'existe cependant pas aujourd'hui de données suggérant une augmentation du risque de transmission d'infection à EP-BLSE lié à une colonisation du donneur (64), mais l'acceptation d'un greffon rénal provenant d'un donneur décédé d'une infection à BMR qui serait productrice d'une carbapénémase semble déraisonnable.

c. Colonisation fécale à EP-BLSE

La prévalence du portage d'EP-BLSE chez les transplantés rénaux est méconnue, et très vraisemblablement variable selon le niveau d'endémicité, de la qualité des mesures d'hygiène hospitalière des services mais aussi de la prévalence chez les patients en dialyse.

Aucune étude ne s'est intéressée au portage digestif asymptomatique des BLSE et bien que quelques situations d'épidémies dans des unités de transplantation rénale aient été l'occasion de procéder à un dépistage des sujets contacts (55)(65), l'impact d'une colonisation préalable sur le risque individuel de développer une infection n'est pas clairement défini. En situation épidémique, il est vraisemblable que, comme pour les ERV la pression de colonisation de l'unité soit l'un de ces facteurs mais n'est pas connu pour les EP-BLSE (38). De plus, si le ratio infection/colonisation a pu être défini autour de 1/10 pour les ERV du fait des politiques de dépistages systématiques, il n'est pas connu pour les EP-BLSE. Ainsi les parts respectives des infections endogènes à partir d'un réservoir entérique et celles des inoculations manuportées à l'occasion des gestes invasifs ne sont pas documentées.

II. PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Alors que l'incidence des infections et de la colonisation à EP-BLSE ne cesse d'augmenter à l'hôpital, les données concernant l'épidémiologie des EP-BLSE chez les patients transplantés rénaux restent peu nombreuses.

Cette population de patients est exposée au risque d'acquisition d'EP-BLSE avant même la transplantation et le risque d'infection nosocomiale au cours des premières semaines de transplantation du fait de la multitude des procédures invasives et du traitement immunosuppresseur est élevé. Elle est également directement concernée par l'augmentation des infections à EP-BLSE.

Malgré cela, l'intérêt de conduire une politique de dépistage des portages asymptomatiques d'EP-BLSE n'est pas défini pour les patients transplantés rénaux et les facteurs de risque d'acquisition spécifiques à cette population sont mal connus.

Cette étude a donc été menée dans le but de documenter l'épidémiologie des EP-BLSE dans le contexte de la transplantation rénale, au sein d'un service pratiquant le dépistage systématique des colonisations à BMR.

Elle a pour objectif de déterminer l'incidence de la colonisation rectale à EP-BLSE chez les patients hospitalisés pour transplantation rénale à l'admission et au cours des trois premiers mois ainsi que son impact clinique. Il s'agit également de décrire les caractéristiques cliniques des patients transplantés rénaux colonisés ou infectés à EP-BLSE.

III. POPULATION ET MÉTHODES

A. TYPE D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique et observationnelle.

B. POPULATION DE L'ETUDE

1. Patients admis pour transplantation rénale

Tous les patients admis pour greffe rénale entre le 1^{er} mai 2007 et le 31 décembre 2010 ont été inclus quels que soient leur âge, leur sexe ou le rang de greffe. Il s'agit donc d'une cohorte de patients insuffisants rénaux chroniques, en majorité dialysés, hospitalisés pour greffe rénale première ou itérative, à l'exclusion des patients receveurs de greffes combinées rein-pancréas ou rein-foie.

2. Lieu de l'étude

Le service de Transplantation Rénale Adultes de l'hôpital Necker-Enfants-Malades à Paris est un service de 26 lits assurant la prise en charge et le suivi des patients à toutes les étapes de la greffe rénale, et réalisant environ 130 greffes par an. Il comprend deux secteurs. Une première aile, appelée « soins intensifs » composée de 8 lits auxquels deux infirmières (IDE) et une aide-soignante (AS) sont consacrées, accueille les patients au retour du bloc en post-opératoire immédiat de la greffe et les jours suivants. Une seconde aile est composée de 18 lits et deux infirmières et deux aides-soignantes y sont consacrées. La circulation des patients entre les deux ailes est possible et motivée par leur état clinique et leur évolution.

3. Dépistage systématique et isolement

Depuis mai 2007, en collaboration avec l'équipe d'hygiène hospitalière, une politique de dépistage systématique des BMR a été mise en place pour tous les patients du service avec un écouvillonnage rectal à l'admission puis, à partir de fin 2008, hebdomadaire jusqu'à la sortie d'hospitalisation. Ce dépistage est également réalisé dans les urines pour les patients hospitalisés pour greffe avec un ECBU à l'admission puis bihebdomadaire indépendamment des autres prélèvements motivés par la clinique.

Systématiquement pour chaque nouvelle admission, y compris pour greffe, un système informatique permet de recouper les données de séjours antérieurs du patient et ses antécédents éventuels de prélèvements positifs à BMR afin de notifier et alerter les référents du service et de l'hôpital et mettre en place les mesures d'isolement ciblées. En cas d'antécédents de colonisation ou d'infection à EP-BLSE, ou devant tout nouveau prélèvement positif à EP-BLSE, un isolement contact est mis en œuvre, avec installation du patient en chambre seule avec un panneau signalétique à l'entrée. L'équipe d'hygiène hospitalière collabore alors avec le service et conseille le personnel soignant sur les conduites à tenir en termes d'isolement et d'antibiothérapie.

4. Protocole de greffe

La prise en charge des patients hospitalisés pour greffe est standardisée. Ils sont admis dans le service « soins intensifs » avant leur transfert et au retour du bloc opératoire.

a. Procédure chirurgicale et dispositifs médicaux

Le greffon rénal est implanté en extra péritonéal en fosse iliaque, anastomosé sur les vaisseaux iliaques externes ou communs. L'anastomose urinaire est termino-terminale soit urétéro-urétérale ou vésico-urétérale, et protégée par une sonde double J pour 4 semaines (sauf pour 4 patients). Une sonde vésicale est laissée en place 3 jours en cas d'anastomose pyélo-urétérale ou 7 jours en cas d'anastomose vésico-urétérale. Un à 2 redons aspiratifs sont placés dans la loge opératoire en fin de procédure pour au moins 2 jours, le liquide de drainage est mis en culture systématiquement à J1.

b. Prophylaxies anti-infectieuses

L'antibioprophylaxie préopératoire consiste en l'injection de 2 grammes d'amoxicilline - acide clavulanique intraveineux juste avant l'incision au bloc (ou de clindamycine en cas d'allergie).

La prévention de la pneumocystose est réalisée par la prise orale de cotrimoxazole à la dose de 80/400mg par jour ou, en cas d'allergie, par un aérosol de pentamidine hebdomadaire ou atovaquone oral, pendant 6 mois.

La prévention de l'infection à cytomégalo virus CMV est réalisée par Valgancyclovir à dose adaptée au niveau de fonction rénale si le receveur et/ou le donneur est séropositif, ou par Acyclovir si le donneur et le receveur sont séronégatifs, ce pendant 4 mois.

c. Traitement immunosuppresseur

Les patients à faible risque immunologique (FRI) reçoivent une injection de basiliximab à J0 et J4 ainsi qu'un bolus de solumédrol en traitement d'induction suivi d'une trithérapie par stéroïdes, antimétabolite (mycophénolate mofétil) et anticalcineurine (ciclosporine ou tacrolimus).

Les patients à haut risque immunologique (HRI) reçoivent du sérum antilymphocytaire pendant 5 jours adapté au compte des cellules lymphocytaires et un bolus de solumédrol en traitement d'induction associé aux stéroïdes, mycophénolate mofétil, tacrolimus et immunoglobulines intraveineuses à la dose de 2g/kg.

C. MÉTHODOLOGIE

La liste des patients, les dates de séjour et de décès au cours des 3 premiers mois de greffe ont été fournies par le service du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations).

Une recherche informatisée réalisée sur le serveur interne du laboratoire de Microbiologie a permis de répertorier l'existence et le résultat de prélèvement de dépistage à l'admission pour tous les patients du service ainsi que l'existence d'au moins un prélèvement positif à EP-BLSE. Tous les types de prélèvements ont été considérés, à visée de dépistage (écouvillons rectaux et ECBU) et à visée diagnostique (prélèvements cliniques dont ECBU orientés par la clinique).

Les dossiers de chaque patient ayant un prélèvement positif à EP-BLSE au cours des 3 premiers mois suivant la greffe ont été ensuite analysés, de manière rétrospective par un investigateur unique.

Les données microbiologiques ont été recueillies sur le serveur de résultat de l'hôpital Necker. Le premier prélèvement positif de chaque type et de chaque espèce a été retenu. En l'absence d'identification moléculaire, une souche présente dans 2 types de prélèvements différents chez un même patient a été considérée identique si de même espèce et de même antibiotype (absence de différence majeure en terme de catégories cliniques R (résistant) ou S (sensible) pour les antibiotiques de la liste standard définies par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie CA-SFM (66)).

L'impact clinique de l'acquisition d'EP-BLSE a été évalué sur la survenue de détransplantation, de décès et sur la durée de séjour.

Enfin les caractéristiques démographiques de chaque patient (âge, sexe, pays de naissance) et leurs données cliniques pré-greffe (étiologie de la néphropathie initiale, modalité et durée de dialyse, comorbidités) et post-transplantation (type de greffe et traitement d'immunosuppresseur et antibiothérapie, survenue d'infections et autres complications, durée de sondage, rejets, fonction rénale à 3 mois) ont été recueillies dans les dossiers médicaux, pancartes de soins et les comptes-rendus d'hospitalisation informatisés.

D. DÉTECTION DES EP-BLSE

1. Écouvillonnage rectal

Dans le service clinique, l'écouvillonnage rectal a été effectué par les IDE et AS ayant reçu une formation spécifique, l'écouvillon préalablement humecté n'étant envoyé au laboratoire que s'il était souillé par des selles. Au laboratoire, celui-ci n'était technique qu'en cas de présence de selles. Le cas échéant, le service était prévenu afin de réitérer le prélèvement. Le résultat, positif ou négatif, n'a donc été rendu que pour des prélèvements valides.

2. Diagnostic phénotypique

Les écouvillons rectaux acheminés au laboratoire de microbiologie ont été ensemencés dans un milieu de culture chromogène spécifique pour la détection d'EP-BLSE (chromID ESBL Agar, BioMerieux, Marcy-l'Etoile, France) sans enrichissement et incubés 24 à 48 heures. Les prélèvements cliniques ont été ensemencés sur milieux standards.

Les souches productrices de BLSE ont été identifiées par la mise en évidence d'une synergie entre un inhibiteur de bêta-lactamase et une céphalosporine de troisième génération, et une sensibilité conservée à la cefoxitine, observée sur l'antibiogramme par disque diffusion réalisé selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie(66).

E. DÉFINITIONS

1. Dépistage à l'admission:

Ont été considérés comme réalisés à l'admission, les écouvillons rectaux réalisés dans les 48 heures et les prélèvements cliniques dans les 72 heures suivant l'admission.

2. Colonisation rectale :

La colonisation rectale a été définie par la présence d'une EP-BLSE dans les selles recueillies par écouvillon rectal.

3. Acquisition nosocomiale:

L'acquisition nosocomiale rectale ou clinique d'EP-BLSE est définie par l'existence d'un prélèvement positif ayant été réalisé après un délai supérieur à respectivement 48 heures ou 72 heures après l'admission et précédé d'un prélèvement négatif du même type chez un même patient.

4. ECBU positif:

Un ECBU positif à EP-BLSE a été défini par la présence d'une EP-BLSE supérieure à 10^3 UFC /ml correspondant à une bactériurie nosocomiale significative (67).

5. Infection et sepsis:

Un patient a été considéré infecté par une EP-BLSE s'il a présenté un prélèvement clinique positif normalement stérile (hémoculture, ponction stérile de collection profonde) et/ou s'il était mentionné dans le dossier médical la survenue d'un sepsis en rapport avec une EP-BLSE avec la justification d'une antibiothérapie ciblée.

6. Colonisation rectale antérieure :

Il a été considéré qu'une colonisation rectale a précédé une acquisition clinique ou une infection à EP-BLSE si elle a été mise en évidence avant ou à la même date que le prélèvement clinique.

7. Récidive d'infection :

Survenue d'un nouvel épisode de sepsis au même germe dans les 2 semaines après la fin de l'antibiothérapie du premier épisode infectieux.

F. ANALYSE STATISTIQUE

Les figures et l'analyse statistique ont été réalisées grâce aux logiciels Excel 2010 et Statview 5.0 (SAS Institute Inc. Brie Comte Robert, France).

Les résultats sont exprimés selon des statistiques descriptives en nombre de patients concernés et en pourcentage de la population pour les variables catégorielles, en médiane et intervalles interquartiles (IIQ) correspondant aux valeurs des 25^{ème} et 75^{ème} percentiles pour les variables continues. Lorsqu'il existe des données manquantes pour une variable catégorielle, la proportion des patients concernés est rapportée au nombre de patients pour lesquelles la donnée est disponible.

Le taux d'incidence du portage rectal de BLSE à l'admission et le taux d'incidence clinique d'EP-BLSE ont été calculés. Le numérateur correspond au nombre de patients ayant un prélèvement positif à EP-BLSE, le dénominateur au nombre de patients admis pour greffe et dépistés au cours des différentes périodes considérées (les résultats sont donnés pour 100 admissions). L'incidence de l'acquisition rectale d'EP-BLSE a été estimée. Le dénominateur correspond au nombre de patients admis pour greffe. Dans la mesure où les prélèvements rectaux de suivi n'étaient pas systématiques avant la fin de l'année 2008, les taux d'incidence n'ont pas été calculés pour 2007 et 2008. Il a été considéré que tous les patients étaient effectivement systématiquement dépistés à partir de 2009.

L'association entre variables catégorielles a été testée à l'aide du test du Chi2 ou du test exact de Fischer lorsque les effectifs étaient inférieurs ou égaux à 5. Les variables continues ont été comparées à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney. Une différence a été considérée comme significative lorsque p était inférieur à 0,05.

IV. RÉSULTATS

A. NOMBRE DE PATIENTS COLONISÉS OU INECTÉS À EP-BLSE

Quatre cent quatre-vingt-quatorze patients ont été hospitalisés pour greffe rénale effectuée sur le site de Necker durant la période couverte par l'étude : 89 entre mai et décembre 2007, 129 en 2008, 127 en 2009 et 149 en 2010.

Parmi eux, 98 patients (19,8%) ont eu au moins un prélèvement de dépistage et/ou clinique positif à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (EP-BLSE). La **figure 5** représente leur répartition : 11 patients étaient porteurs d'une colonisation rectale détectée dès l'admission (en orange), 68 patients ont acquis une colonisation rectale (en jaune) et 61 patients ont acquis un EP-BLSE clinique (en bleu) au cours des 3 premiers mois. Parmi ces derniers, 18 patients ont développé un sepsis en rapport avec une EP-BLSE (en vert).

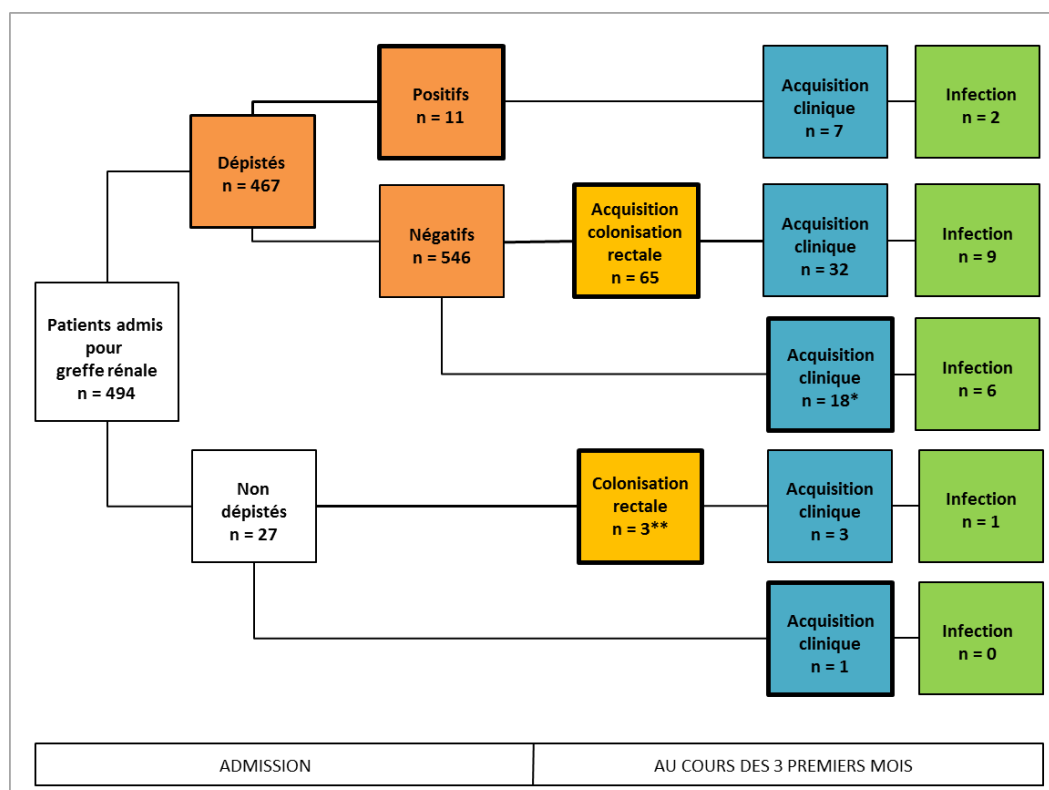


Figure 5. Répartition des 98 patients ayant au moins un prélèvement positif à EP-BLSE au cours des 3 premiers mois de greffe (encadrés en gras).

Prlv : prélèvement ; * : Absence de prélèvement de dépistage de suivi pour 4 patients ;

** : pour ces 3 patients le 1^{er} prélèvement de dépistage a été d'emblée positif.

Pour ces 98 patients, en ne prenant en compte que le premier prélèvement positif de chaque type, 119 EP-BLSE ont été retrouvées sur 168 prélèvements: 93 (55,4%) écouvillons rectaux (prélèvements à l'admission et de suivi confondus), 61 (36,3%) ECBU, 8 (4,8%) hémocultures, 6 (3,5%) liquides de redon ou ponctions de collections profondes.

B. COLONISATION RECTALE À EP-BLSE À L'ADMISSION

1. Incidence

Quatre cent soixante-sept patients admis pour greffe (94,5%) ont effectivement été dépistés dans les 48 heures suivant l'admission : 80 (89,9%) entre mai et décembre 2007, 117 (90,7%) en 2008, 123 (96,9%) en 2009 et 147 (98,7%) en 2010.

Parmi eux, 11 patients ont été dépistés positifs (aucun en 2007, 1 patient en 2008, 5 en 2009 et 5 en 2010). Le taux d'incidence global de la colonisation rectale d'EP-BLSE à l'admission pour greffe est donc de 2,4 pour 100 admissions sur la période de l'étude. Il est nul entre mai et décembre 2007, égal à 0,9% en 2008, et augmente à 4,1% en 2009 et 3,4% en 2010 (**figure 6 et tableau II**).

2. Espèces bactériennes

L'espèce des EP-BLSE retrouvées sur prélèvement rectal à l'admission a été systématiquement *Escherichia coli* (**figure 7A**).

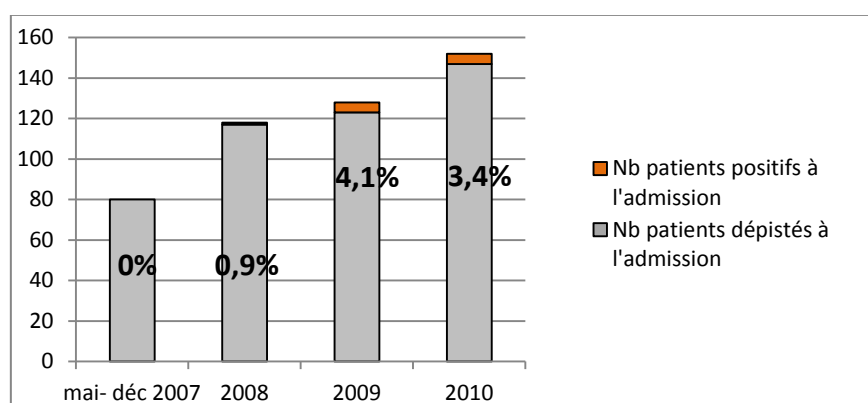


Figure 6. Incidence de la colonisation rectale à EP-BLSE à l'admission pour greffe
Le taux d'incidence est indiqué au centre de chaque colonne pour 100 admissions.

	Patients greffés	Dépistés à l'admission	Colonisation rectale		Acquisition clinique	Sepsis
			Admission	Nosocomiale		
Mai-déc 2007	89	80	0 (0%)	5	12 (13,5%)	4 (4,5%)
2008	129	117	1 (0,9%)	2	5 (3,9%)	0 (0%)
2009	127	123	5 (4,1%)	21 (16,5%)	21 (16,5%)	5 (3,9%)
2010	149	147	5 (3,4%)	40 (26,8%)	23 (15,4%)	9 (6%)
Globale	494	467	11 (2,4%)	68	61 (12,3%)	18 (3,6%)

Tableau II. Incidence des colonisations et infections à EP-BLSE.

Résultats exprimés en nombre de patients et taux d'incidence pour 100 admissions entre parenthèses.

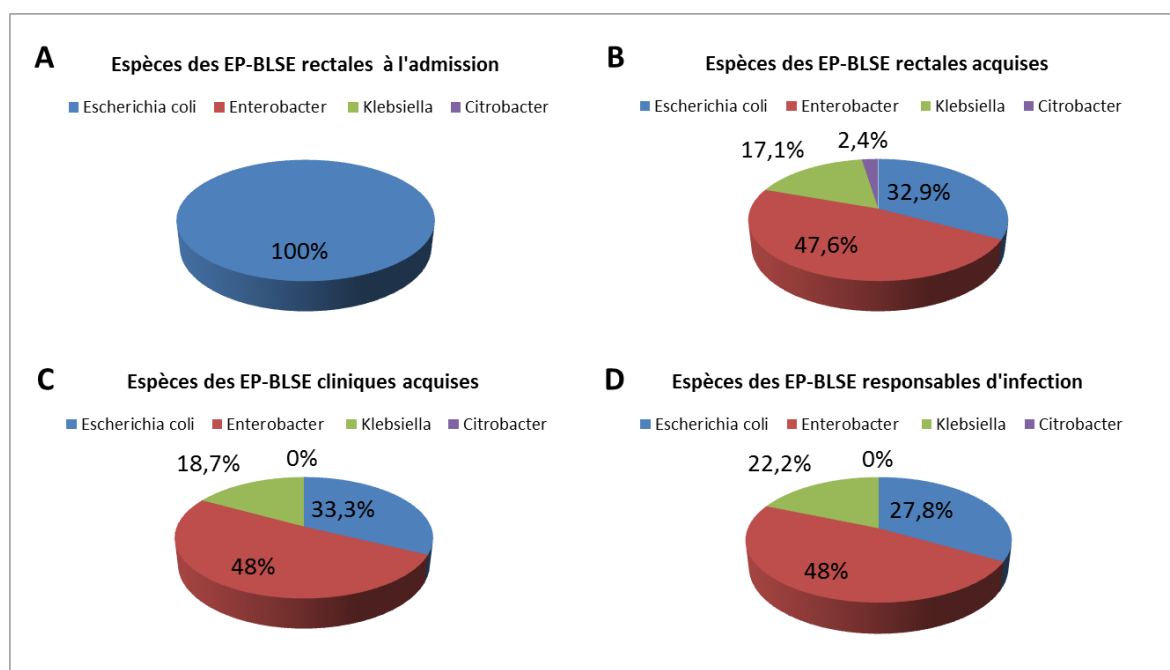


Figure 7. Espèces bactériennes des EP-BLSE retrouvées au dépistage par écouvillon rectal à l'admission (A) et au cours des 3 premiers mois (B), dans les prélèvements cliniques (C) et celles responsables de sepsis (D). Les pourcentages correspondent à la proportion de l'espèce concernée au sein de toutes les EP-BLSE retrouvées.

C. ACQUISITION D'UNE COLONISATION RECTALE À EP-BLSE

1. Incidence

Au total, 68 patients (5 admis entre mai et décembre 2007, 2 en 2008, 21 en 2009 et 40 en 2010) ont acquis une colonisation rectale à EP-BLSE au cours des 3 premiers mois de greffe. Pour 3 d'entre eux, elle est présumée nosocomiale en l'absence de prélèvement à l'admission. Le taux d'incidence de l'acquisition rectale nosocomiale d'EP-BLSE pour 100 admissions est de 16,5 en 2009 et augmente significativement à 26,8 en 2010 ($p = 0,04$) (figure 8 et tableau II).

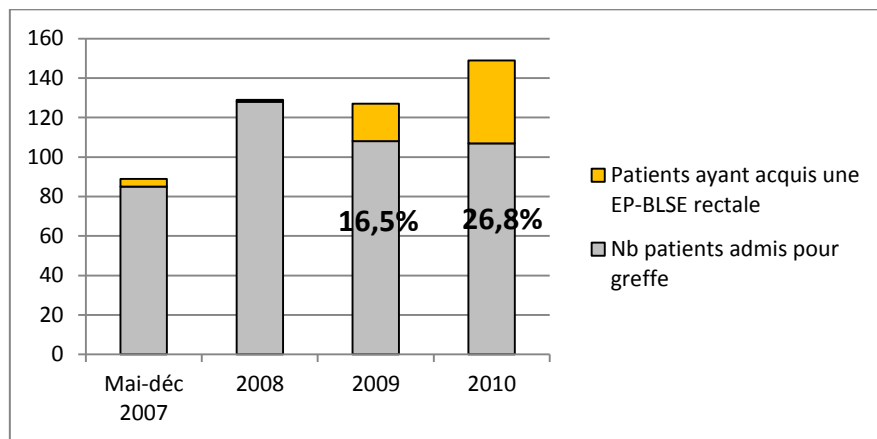


Figure 8. Incidence de l'acquisition de colonisation rectale à EP-BLSE nosocomiale
Le taux d'incidence estimé est indiqué au centre de chaque colonne, pour 100 admissions

2. Espèces bactériennes

Au sein des espèces d'EP-BLSE retrouvées sur les 82 écouvillons rectaux de suivi positifs, les *Enterobacter* étaient majoritaires (47,6% dont 37/39 *E.cloacae*, 1/39 de *E.aerogenes* et 1/39 *E.amnigenus*), suivis par les *Escherichia coli* (27 soit 32,9%), les *Klebsiella* (17,1% dont 12/14 *K.pneumoniae* et 2/14 *K.oxytoca*) puis les *Citrobacter* (2 soit 2,5%) (**Figure 7B**).

Il existe une modification du profil des espèces retrouvées dans les écouvillons rectaux entre 2009 et 2010 avec une augmentation relative significative de la proportion des *Enterobacter* de 31,8% à 55,8% des EP-BLSE détectées et une diminution des *E. coli* de 54,5% à 21,2% ($p = 0,01$) (**Figure 9**).

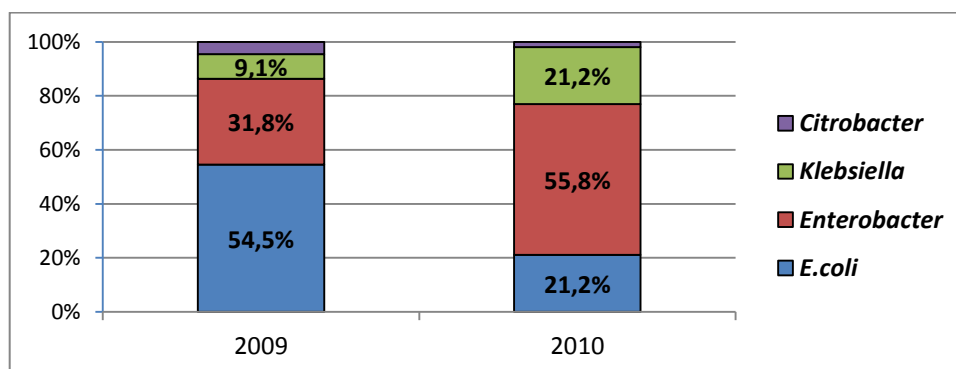


Figure 9. Proportion relative des espèces d'EP-BLSE retrouvées sur écouvillons rectaux de suivi en 2009 et 2010.
Nombre de prélèvements positifs: 22 en 2009 (12 *E.coli*, 7 *E.cloacae*, 2 *Klebsiella*, 1 *Citrobacter*)
et 52 en 2010 (11 *E.coli*, 29 *E.cloacae*, 11 *Klebsiella*, 1 *Citrobacter*).

Plusieurs EP-BLSE d'espèces différentes ont été mises en évidence par écouvillon rectal chez 11 patients. Parmi eux, 3 patients étaient positifs dès l'admission et ont eu un dépistage positif à une EP-BLSE d'espèce différente par la suite (ils n'ont pas été comptés comme patients ayant acquis une EP-BLSE rectale).

3. Délai de mise en évidence

Le délai médian de mise en évidence de la colonisation rectale à EP-BLSE calculé sur la période 2009-2010 a été de 16 jours après l'admission (intervalle interquartile : 9-24 jours) correspondant à une acquisition au cours de la première hospitalisation dans 75,4 % des cas.

4. Colonisation rectale à *Entérocoque* vancomycine-résistant (ERV)

Quatre patients ont eu un dépistage positif à ERV durant les trois premiers mois de greffe (2 patients début 2008 et 2 début 2010).

D. PRÉLÈVEMENTS CLINIQUES POSITIFS À EP-BLSE

1. Incidence

La totalité des patients ont eu au moins 2 prélèvements d'ECBU au cours des 3 mois.

Au moins un prélèvement clinique positif à EP-BLSE a été retrouvé chez 61 patients (12 admis entre mai et décembre 2007, 5 en 2008, 21 en 2009, 23 patients en 2010). Le taux d'incidence global est de 12,6 pour 100 patients greffés. Il varie de 13,5% entre mai et décembre 2007 à 3,9% en 2008 puis 16,5% en 2009 et 15,4% en 2010 (**figure 10 et tableau II**).

Une seule patiente était porteuse d'une EP-BLSE dans les urines dès l'admission et est restée colonisée par la suite sans infection en rapport. Elle était également porteuse d'EP-BLSE rectale à l'admission.

Cinquante-huit patients ont eu un prélèvement urinaire positif, 2 patients ont eu seulement une hémoculture positive, 1 patient un liquide de drainage de lymphocèle. Parmi les 58 patients ayant un prélèvement urinaire positif, 9 ont eu un 2^{ème} prélèvement clinique positif (6 hémocultures et/ou 5 liquides de redons).

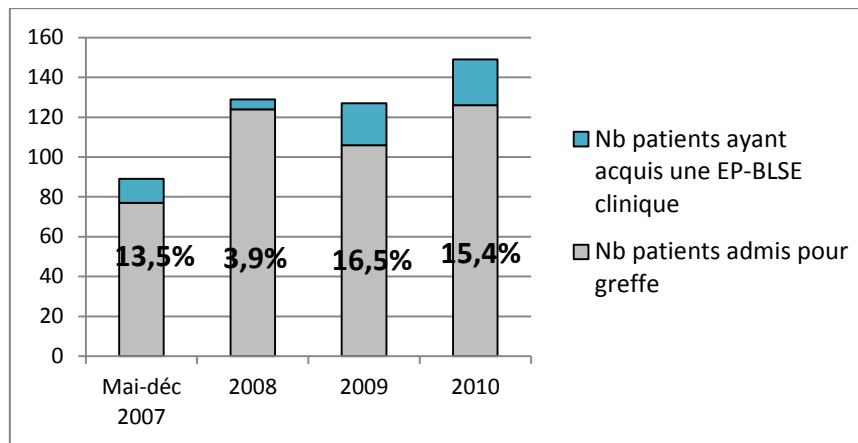


Figure 10. Incidence clinique des EP-BLSE

Le taux d'incidence des acquisitions cliniques d'EP-BLSE est indiqué au centre de chaque colonne, pour 100 patients greffés.

2. Espèces bactériennes

Au sein des espèces d'EP-BLSE retrouvées sur les 75 prélèvements cliniques, les *Enterobacter* (*E. cloacae* exclusivement) étaient toujours majoritaires (36 soit 48%), suivis par les *E. coli* (25 soit 33,3%), puis les *Klebsiella* (18,7% avec 8/14 *K. pneumoniae* et 6/14 *K. oxytoca*). L'espèce *Citrobacter* n'a pas été mise en évidence dans les prélèvements cliniques (**Figure 7C**).

Quatre patients ont acquis cliniquement plusieurs EP-BLSE d'espèces différentes. Il n'a pas de différence significative de la répartition rectale ou clinique des EP-BLSE en fonction de l'espèce bactérienne.

3. Délai de détection

Le délai médian d'acquisition clinique a été de 18,5 jours après l'admission (intervalle interquartile 14-28 jours), correspondant à une acquisition au cours de la 1^{ère} hospitalisation dans 78,7% des cas.

4. Devenir des EP-BLSE cliniques

Dix-huit patients (29,5%) ont développé un sepsis, 10 patients (16,4%) ayant une EP-BLSE urinaire ont été intentionnellement traités en vue d'un geste sur les voies urinaires (ablation de sonde double JJ dans 90% des cas) avec une durée médiane de traitement de 3,5 jours (IIQ : 2,3-5 jours). Six patients (9,8%) ont également reçu une antibiothérapie active sur l'EP-BLSE pour un sepsis d'une autre cause. 44,3% n'ont pas développé de sepsis alors qu'ils n'avaient pas reçu d'antibiothérapie active sur l'EP-BLSE.

E. INFECTIONS À EP-BLSE

1. Incidence

Dix-huit patients (4 entre mai et décembre 2007, 0 en 2008, 5 en 2009 et 9 en 2010) ont développé un sepsis en rapport avec une EP-BLSE au cours des 3 premiers mois soit 18,4% de l'ensemble des patients porteurs d'EP-BLSE, 29,5% des patients ayant un prélèvement clinique positif et 3,6% de l'ensemble des patients admis pour greffe.

Le taux d'incidence des infections à EP-BLSE au cours des 3 premiers mois est de 9% des patients greffés entre mai à décembre 2007, 0% en 2008 puis augmente à 3,9% en 2009 et à 6% en 2010 (différence cependant non significative entre 2009 et 2010) (**figure 11 et tableau II**).

Huit patients sur 18 (44,4%) ont développé au moins un autre sepsis bactérien non EP-BLSE. L'infection à EP-BLSE a été le premier épisode pour 6 de ces patients (75% des cas). Ces patients ont présenté 2,8 épisodes infectieux (hormis récurrence) en moyenne au cours des 3 mois.

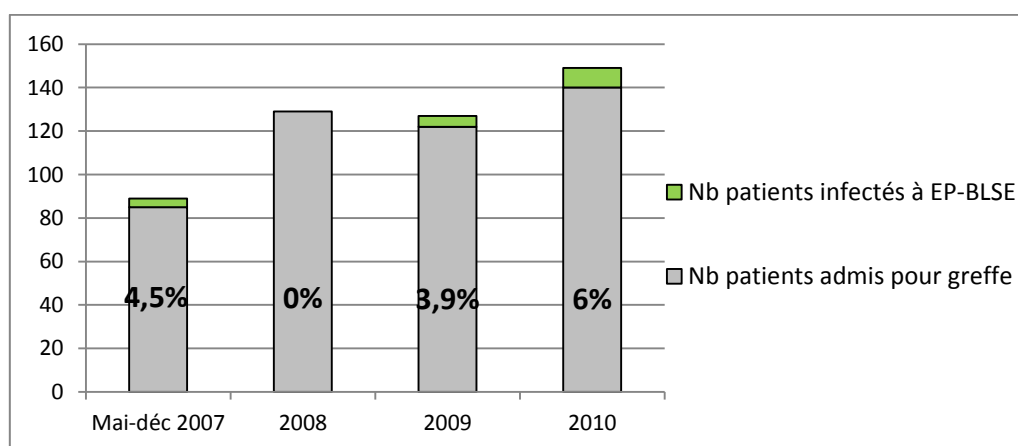


Figure 11. Taux d'incidence des infections à EP-BLSE

Le taux d'incidence est indiqué au centre de chaque colonne pour 100 patients admis pour greffe

2. Espèces bactériennes

Les *Enterobacter* (*E.cloacae* exclusivement) représentaient 50% (9/18), les *E.coli* 27,8% (5/18) et les *Klebsiella* 22,2% (4/18 *K.oxytoca* exclusivement) des espèces d'EP-BLSE responsables de sepsis (**Figure 7D**).

3. Porte d'entrée

Deux patients ont développé une bactériémie sur cathéter de dialyse, un patient une infection de lymphocèle et 15 patients (83,3%) un sepsis à point de départ urinaire dont 7 (46,7%) avec bactériémie associée, et 5 avec surinfection de collection profonde (4 urinomes et 1 hématome) (**Tableau III**).

Une colonisation urinaire à EP-BLSE a précédé le sepsis pour seulement 3 des 15 patients ayant développé un sepsis à point de départ urinaire. La réapparition d'une colonisation urinaire persistante après traitement a été mise en évidence pour 5 patients.

4. Délai de survenue

Le délai médian de survenue du sepsis a été de 27 jours (IIQ : 7,5-37 jours) après l'admission pour greffe correspondant à la première hospitalisation dans 72,2% des cas. 2 patients ont développé un sepsis à J3 en faveur de cas d'infections importées.

Deux périodes se distinguent : 6 patients (33,3%) ont développé un sepsis dans les 10 premiers jours de greffe (entre 3 et 9 jours) et 12 patients (66,7%) après 21 jours (de 23 à 70 jours après greffe) sans association avec la colonisation rectale à l'admission (1 patient dans chaque groupe), de colonisation rectale acquise ou autre facteur évident.

5. Traitement

Toutes les souches responsables de sepsis étaient sensibles aux carbapénèmes et tous les patients ont été traités par imipénème pendant une durée médiane de 18 jours (IIQ : 14-21 jours), en bithérapie pour 12 patients (66,7%) par une ou 2 injections d'amikacine (11 cas sur 12) ou association avec ciprofloxacine (1 cas sur 12).

Un délai de 48 heures à la mise en route d'une antibiothérapie adaptée a été mis en évidence pour 4 de ces 18 patients (22,2%), ils ont tous reçu 48 heures de céphalosporine de 3^{ème} génération empirique avant adaptation à l'antibiogramme de l'EP-BLSE.

Le sepsis a récidivé chez 8 patients (44,4%), dans un délai médian de 7 jours (IIQ : 3,5-12,5 jours) après la fin de la première antibiothérapie.

Le 2^{ème} épisode a alors été traité pendant une durée médiane de 21,5 jours (IIQ : 21-22,8 jours) par Tienam en association avec des injections d'amikacine pour 5 patients, relayé par une ertapénème dans 1 cas ou méropénème dans 1 autre cas.

Patients infectés à EP-BLSE, n	18
Site	
Septicémie sur cathéter	2 (11,1%)
Point de départ urinaire	15 (83,3%)
Avec bactériémie	7
Sur urinome	4
Surinfection de lymphocèle	1 (15,6%)
Colonisation rectale à EP-BLSE	12 (66,7%)
Récidive	8 (44,4%)
Détransplantation	3 (16,7%)
Décès	2 (11,1%)

Tableau III. Caractéristiques des infections à EP-BLSE

F. ASSOCIATION ENTRE COLONISATIONS RECTALE ET CLINIQUE

Les résultats suivants ont été extraits sur les données de la période 2009-2010 durant laquelle les patients étaient dépistés systématiquement au cours des 3 premiers mois.

1. Colonisation rectale et clinique à EP-BLSE

Une colonisation rectale associée a été retrouvée chez 36 des 44 patients ayant acquis une EP-BLSE clinique (soit 81,8% des cas). Il s'agissait de la même espèce d'EP-BLSE chez 30 patients (83,3% des cas). Sans tenir compte de l'espèce, la colonisation rectale a précédé l'acquisition clinique chez 28 patients (soit 77,8% des cas) avec un délai médian de 7 jours (IIQ : 1,5-15,8 jours).

On retrouve une forte association entre colonisations rectale et clinique à EP-BLSE : sur les 71 patients ayant une colonisation rectale en 2009-2010 (10 à l'admission et 61 acquisitions nosocomiales), 36 ont également acquis une EP-BLSE clinique (50,7%) contre seulement 8 (3,9%) des 205 patients n'ayant pas de colonisation rectale ($p < 0,05$).

2. Colonisation rectale et infections à EP-BLSE

Une colonisation rectale associée a été retrouvée chez 11 des 14 patients ayant développé un sepsis à EP-BLSE en 2009-2010 (soit 78,6%). Il s'agissait de la même espèce chez 7 patients (87,5% des cas). Lorsqu'on néglige l'espèce, une colonisation rectale a précédé l'infection chez 8 patients (72,7% des cas). Le délai médian entre mise en évidence de la colonisation rectale et la survenue de l'infection a été de 20,5 jours (IIQ : 16,8-24,3j).

Une forte association existe également entre colonisation rectale et infections à EP-BLSE : 11 patients sur 71 colonisés (15,5%) ont développé un sepsis et 3 (2,9%) parmi les 205 patients non colonisés ($p < 0,05$).

2009-2010	Total	EP-BLSE rectale	Absence d'EP-BLSE rectale	p	OR	IC _{95%}
Patients greffés	276	71	205			
EP-BLSE clinique	44	36 (50,7%)	8 (3,9%)	6.10^{-18}	24,8	[10,3;67,3]
Sepsis à EP-BLSE	14	11 (15,5%)	3 (1,5%)	3.10^{-5}	12,2	[3,1;70,3]

Tableau IV. Proportion des patients ayant une colonisation rectale.

Ces deux associations persistent lorsqu'on ne considère que les cas où la colonisation rectale a été mise en évidence avant l'acquisition clinique ou l'infection à EP-BLSE.

G. IMPACT CLINIQUE

1. Détransplantation au cours des 3 premiers mois de greffe

Sur la totalité de la cohorte, 17 patients ont dû être détransplantés au cours des 3 premiers mois de greffe (3,4%). Parmi eux, 4 patients étaient porteurs d'EP-BLSE, soit 23,5% des patients détransplantés, 4,1% des patients porteurs d'EP-BLSE (différence non significative par rapport aux patients non BLSE, $p = 0,76$) (**tableau V**). Trois cas sur 4 ont pu être rapportés à une infection à EP-BLSE non contrôlée survenant au cours d'une greffe multicompliquée avec fuite de l'anastomose et urinome.

2. Durée de séjour

Sur la période de l'étude, la durée médiane de séjour de tous les patients admis pour greffe rénale a été de 17 jours (IIQ : 13-26 jours) pour la première hospitalisation et 27 jours (IIQ : 18-38 jours) cumulés sur les 3 premiers mois. Pour les patients colonisés ou infectés à EP-BLSE, elle a été de 23 et 36 jours et significativement supérieure à celle des patients non BLSE qui a été de 17 jours (IIQ : 13-23 jours) et 24,5 jours (IIQ : 17-34,3 jours) ($p < 0,05$) (**tableau V**).

3. Mortalité

Au total, 10 patients sont décédés au cours des 3 premiers mois de greffe sur la durée de l'étude (2,0%). Trois patients étaient porteurs d'EP-BLSE soit 30% des patients décédés et 3,1% des patients porteurs d'EP-BLSE (différence non significative par rapport aux patients non BLSE, $p = 0,42$) (**tableau V**).

Deux cas de décès sur les 3 ont pu être rapportés à une infection à EP-BLSE soit 0,4% des patients admis et 20% des causes de mortalité. Il s'agissait de 2 patients âgés (72 et 83 ans) ayant reçu une bigreffe et ayant été détransplantés d'un greffon pour non contrôle de l'infection d'urinome, décédés en réanimation de choc septique 48 heures après la détransplantation pour l'un, et 14 jours plus tard secondairement aux défaillances multiviscérales pour l'autre.

	Total n = 494	BLSE + n = 98	BLSE- n = 396	p
Détransplantation, n (%)	17	4	13	0,76
Décès, n (%)	10	3	7	0,42
Durée médiane de séjour, jours (IIQ)				
Première hospitalisation	17 (13-26)	23 (17-33)	17 (13-23)	$1,2 \cdot 10^{-8}$
Cumulée sur 3 mois	27 (18-38)	36 (25-50)	24,5 (17-34,3)	$1,6 \cdot 10^{-9}$

Tableau V. Impact clinique des EP-BLSE au cours des 3 premiers mois de greffe rénale

H. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS COLONISÉS OU INFECTÉS À EP-BLSE

1. Caractéristiques démographiques et cliniques pré-greffe

Cinquante-neuf hommes et 39 femmes (sexe ratio 1,5) ont acquis une EP-BLSE durant les 3 premiers mois de greffe (**Tableau VI**). L'âge médian était de 53 ans avec 20% des patients ayant plus de 65 ans. Trente-huit pour cent d'entre eux étaient nés hors de France métropolitaine.

Un tiers des patients avaient pour étiologie de leur néphropathie initiale une glomérulopathie chronique et 13,3% de patients une néphropathie diabétique étiquetée, 13,3% une polykystose rénale et 12,4% une uropathie malformative avec néphropathie tubulo-interstitielle. Pour les patients restants, l'étiologie était indéterminée dans la plupart des cas

avec une probable étiologie vasculaire (32,7%) ou d'autre cause (3 patients ayant une néphropathie interstitielle chronique non liée à une uropathie malformative, 1 patient une maladie de Fabry, 1 patient un syndrome hémolytique et urémique).

Cinq patients ont bénéficié d'une greffe préemptive, les autres avaient un traitement de suppléance par épuration extra rénale depuis une durée médiane de 37,5 mois, la majorité par hémodialyse (89,8%). Onze pour cent des patients ont reçu une bigreffe et 16% le rein d'un donneur vivant apparenté. Il s'agissait d'un greffe rénale itérative pour 30% des patients.

Onze pour cent des patients étaient obèses ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), 23% diabétiques, 21% avaient des antécédents cardiovasculaires (cardiopathie rythmique, valvulaire ou ischémique et/ou antécédents d'accident vasculaire cérébral) et 10% des antécédents de cancer ou d'hémopathie (dont une patiente allogreffée de moelle osseuse pour amylose AL).

	Total	Colonisés à l'admission	Patients infectés
Patient EP-BLSE +, n	98	11	18
Sexe ratio H/F	1,5	0,8	1,8
Age médian, années (IIQ)	53 (45,5-62)	51 (48-61,5)	60 (50-69)
≥ 65 ans, n (%)	20 (20,4)	2 (18,2)	5 (27,8)
Naissance en dehors de France (métropole), n(%)	37 (37,8)	4 (36,4)	9 (50%)
Néphropathie initiale, n (%)			
Glomérulopathie chronique	33 (33,7)	3 (27,3)	11 (61,1)
dont néphropathie diabétique	13 (13,3)	2 (18,2)	6 (33,3)
Polykystose rénale	13 (13,3)	0 (0)	1 (5,6)
Uropathie malformative	12 (12,4)	3 (27,3)	1 (5,6)
Comorbidités, n (%)			
Obésité	11 (12,2)	1 (9,1)	4 (25)
Diabète pré-transplantation	23 (25,6)	2 (18,2)	9 (50)
Antécédents cardiovasculaires	21 (21,4)	4 (36,4)	6 (35,3)
Antécédents de cancer/hémopathi	10 (11,1)	2 (18,2)	3 (17,6)
VIH	2 (2,0)	0 (0)	0 (0)
Antécédent de greffe rénale, n (%)	30 (30,6)	4 (36,4)	4 (22,2)
Modalités de dialyse			
Hémodialyse	88 (89,8)	8 (72,7)	16 (88,9)
Dialyse péritonéale	5 (5,1)	3 (27,3)	1 (5,6)
Greffe préemptive	5 (5,1)	0 (0)	1 (5,6)
Durée médiane de dialyse, mois (IIQ)	37,5 (16,8-100,1)	77,7 (26,2-96,7)	33,4 (21,5-60)
Type de greffe, n (%)			
Donneur vivant apparenté	16 (16,3)	5 (45,5)	1 (5,6)
Monogreffe	86 (88,7)	9 (81,8)	15 (83,3)
Bigreffe	11 (11,3)	2 (18,2)	4 (22,2)

Tableau VI. Caractéristiques démographiques et cliniques pré-greffe des patients colonisés et/ou infectés à EP-BLSE, des patients positifs à l'admission et des patients infectés.

Les caractéristiques cliniques du sous-groupe des patients colonisés à l'admission sont également listées (**Tableau VI**). On remarque une proportion importante de femmes (6 pour 5 hommes, sex ratio 0,8), d'uropathie malformative (27,3%) de receveurs de rein donneur vivant (45,5%) ainsi qu'une durée médiane de dialyse élevée (77,7 mois).

Les caractéristiques cliniques du sous-groupe des patients infectés sont également listées (**Tableau VI**). L'âge médian était de 60 ans, 3 patients (16,7%) avaient plus de 70 ans. On remarque une proportion élevée de glomérulopathie chronique (61,1%) en particulier d'origine diabétique (33,3%), d'obésité (25%), de diabète prétransplantation (50%) et recevant une bigreffe (22,2%).

2. Caractéristiques cliniques et évolution post-greffe

a. Prophylaxies et traitements immunosuppresseurs

La majorité des patients étaient sous prophylaxie anti-infectieuse par cotrimoxazole (93,5%) et par Valgancyclovir (92,5%) (**Tableau VII**).

Quarante-quatre pour cent des patients ont reçu un traitement immunosuppresseur dit « à haut risque immunologique » HRI. Dans un contexte de désensibilisation ou de traitement de rejet aigu humoral, et avant la mise en évidence de l'EP-BLSE, 54,3% ont reçu des immunoglobulines intraveineuses à fortes doses, 26,1% du rituximab et 29,3% au moins une séance d'échange plasmatique.

b. Complications et durée de sondage

Une reprise retardée de fonction nécessitant au moins une séance d'épuration extra rénale post-greffe a été constatée pour 44,6% des patients.

Avant la mise en évidence de l'EP-BLSE, 41,3% ont subi un geste sur les voies urinaires (resondage vésical, décaillottage vésical, changement de sonde double JJ, montée de sonde urétérale ou ablation de sonde double J), 25% des patients ont nécessité une reprise chirurgicale (pour complication obstructive, fuite sur anastomose urinaire ou complication hémorragique) et 13% ont été transférés en réanimation (pour choc hémorragique, septique ou détresse respiratoire). L'analyse des dossiers a pu mettre en évidence un urinome secondaire à une fuite de l'anastomose urinaire chez 10 patients (10,9%).

La durée médiane de sondage vésicale a été de 7 jours, pour une durée attendue plutôt autour de 3-4 jours étant donnée la proportion importante de patients dont le greffon a été implanté avec une anastomose urétéro-urétérale. La sonde double J est restée en place pour une durée médiane de 29 jours.

Au sein du sous-groupe des patients infectés, on remarque une proportion élevée de reprise chirurgicale (47,1%) et de survenue d'urinome sur fuite de l'anastomose (33,3%) ainsi qu'une durée médiane de sondage vésicale prolongée de 14 jours.

	Total	Patients infectés
Patients EP-BLSE +, n	98	18
Prophylaxie anti-infectieuse		
Cotrimoxazole	87 (93,5)	18 (100)
Valgancyclovir	86 (92,5)	17 (94,4)
Protocole d'immunosuppression		
HRI*	43 (44,30)	5 (27,8)
Immunoglobulines IV*	50 (54,3)	9 (52,9)
Échanges plasmatiques*	27 (29,30)	4 (23,5)
Rituximab*	24 (26,1)	3 (16,7)
Anastomose urétéro-urétérale	71 (78,9)	13 (76,5)
Antibiothérapie préalable *	61 (62,2)	8 (47,1)
EER post-greffe*	41 (44,6)	9 (50)
Geste sur les voies urinaires*	38 (41,3)	9 (52,9)
Reprise chirurgicale*	23 (25,0)	8 (44,4)
Urinome sur fuite de l'anastomose urinaire*	10 (10,9)	6 (33,3)
Transfert en réanimation*	12 (13,0)	3 (16,7)
Durée médiane de sondage, jours (IIQ)		
Sonde vésicale	7 (4-12)	14 (10,3-25)
Sonde double J	29 (21,3-37,5)	28 (21,8-49,5)
Rejet dans les 3 mois	22 (23,9)	1 (5,6)
Détransplantation dans les 3 mois	4 (4,1)	3 (16,7)
DFG estimé médian à M3 selon MDRD, ml/min/1,73m ² (IIQ)	49,5 (37-65,8)	56,5 (37,8-61,5)
Durée médiane de séjour, jours (IIQ)		
Première hospitalisation (admission pour greffe)	23 (17-33)	29,5 (20,3-44,8)
Cumulée sur les 3 premiers mois	36 (25-50)	60 (39,3-74,5)
Décès au cours des 3 mois	3 (3,1)	2 (11,1)

Tableau VII. Caractéristiques cliniques post-greffe des patients porteurs d'EP-BLSE et des patients infectés à EP-BLSE

Les résultats sont exprimés, sauf précision, en nombre de patients et pourcentage de la population totale.

* avant l'acquisition d'EP-BLSE

c. Rejets et fonction rénale à 3 mois

Vingt-deux patients ont été traités pour rejet aigu (cellulaire ou humoral) au cours des 3 premiers mois de greffe. L'épisode de rejet est survenu avant l'acquisition de l'EP-BLSE chez 6 patients.

Le débit de filtration glomérulaire médian (DFG) estimé selon MDRD a été de 49,5 ml/min/1,73m².

3. Antibiothérapie reçue avant acquisition d'EP-BLSE

En plus de l'antibioprophylaxie préopératoire par amoxicilline-acide clavulanique, 61 patients (soit 62,2% de la population étudiée) ont reçu au moins une ligne d'antibiothérapie avec une durée médiane de traitement de 8 jours avant la détection d'EP-BLSE (**tableaux VII et VIII**). Dix-sept patients (27,9%) ont reçu plus d'une ligne d'antibiotiques. Les classes d'antibiotiques les plus fréquemment administrées ont été les céphalosporines de 3^{ème} génération (55,5% des patients), les pénicillines (21,3%) et les aminosides (21,3%). Huit pour cent des patients ont reçu de l'imipénème.

Au sein du sous-groupe de patients positifs dès l'admission, une antibiothérapie récente (moins de 30 jours) a pu être relevée dans le dossier pour 2 patients.

Antibiothérapie antérieure à l'acquisition d'EP-BLSE, n	61
Patients ayant reçu une bithérapie, n (%)	21 (34,4)
Patients ayant reçu ≥ 1 ligne d'antibiothérapie, n (%)	17 (27,9)
Classes d'antibiotique, n (%)	21 (34,4)
Pénicillines M ou A	13 (21,3)
Amoxicilline-acide clavulanique	6 (9,8)
Pipéracilline-tazobactam	8 (13,1)
Céphalosporine de 3 ^{ème} génération	34 (55,7)
Ceftazidime	3 (4,9)
Imipénème	5 (8,2)
Aminosides	13 (21,3)
Fluoroquinolones	6 (9,8)
Glycopeptides	7 (11,5)
Macrolides	3 (4,9)
Métronidazole	2 (3,3)
Durée médiane d'antibiothérapie, jours (IIQ)	8 (7-18,8)
Cause de l'antibiothérapie antérieure, n (%)	
Colonisation urinaire du receveur	25 (41)
Sepsis bactérien non EP-BLSE du receveur	19 (31,1)
Infection systémique ou colonisation urinaire du donneur	14 (23)
Liquide de conservation du greffon positif	13 (21,3)

Tableau VIII. Détail de l'antibiothérapie reçue par les patients avant l'acquisition rectale et/ou clinique d'EP-BLSE, en plus de l'antibioprophylaxie préopératoire.

Plusieurs lignes ou associations d'antibiotique et plusieurs causes pour un même patient sont possibles.

La cause de l'antibiothérapie administrée était une colonisation urinaire du receveur traitée en raison de la présence de matériel étranger (sonde double J) dans 41% des cas, un sepsis d'origine bactérienne à germe non BLSE (31,1%), une infection systémique ou colonisation urinaire du donneur (23%) ou la culture positive d'un liquide de conservation du greffon (21,3%).

I. FACTEURS DE RISQUE D'INFECTION EN CAS DE COLONISATION

Afin de dégager de potentiels facteurs de risques d'infection en cas de colonisation, les caractéristiques cliniques des patients ayant une infection à EP-BLSE associée à une colonisation rectale (n=12) ont été comparées à celles de patients ayant une colonisation rectale seule à EP-BLSE sans colonisation urinaire (**Tableau IX**).

Malgré le faible nombre de patients, on observe une différence significative dans la proportion de patients diabétiques (66,7% vs 17,6%, $p=0,003$), de patients ayant reçu une bigreffe (33,3% vs 0%) ou dont la greffe s'est compliquée d'un urinome (33,3% vs 5,7%, $p = 0,03$). Une tendance se dessine chez les patients infectés en faveur d'un âge plus élevé (âge médian 58 ans vs 52 ans), d'une néphropathie initiale d'origine diabétique plus fréquente (41,7% vs 11,4%).

	Colonisation rectale + infection à EP-BLSE	Colonisation rectale à EP-BLSE sans infection	p
Nb patients	12	37	
Femmes, n(%)	7 (53,8)	13 (35,4)	0,19
Age médian, années (IIQ)	58,5 (50-64,5)	52 (44-57)	0,18
≥ 70 ans, n (%)	3 (25)	1 (2,7)	0,05
Néphropathie diabétique, n (%)	5 (41,7)	4 (11,4)	0,05
Comorbidités, n (%)			
Obésité	3 (25)	3 (8,8)	0,17
Diabète prétransplantation	8 (66,7)	6 (17,6)	0,003
Antécédents cardiovasculaires	5 (41,7)	7 (25,6)	0,25
Durée médiane de dialyse, mois (IIQ)	34,8 (28,1-56,0)	41,0 (17,9-117,7)	0,69
Bigreffe, n (%)	4 (33,3)	0 (0)	0,002
Antécédent de greffe, n (%)	3 (25)	14 (37,8)	0,5
HRI	4 (33,3)	16 (44,4)	0,74
Geste sur les voies urinaires, n (%)	6 (54,5)	12 (34,3)	0,29
Reprise chirurgicale, n (%)	5 (45,5)	10 (28,6)	0,46
Urinome, n (%)	4 (33,3)	2 (5,7)	0,03

Tableau IX. Facteurs de risque d'infection en cas de colonisation

V. DISCUSSION

Ce travail rétrospectif et descriptif permet de documenter l'épidémiologie des EP-BLSE chez les patients hospitalisés pour greffe rénale entre mai 2007 et décembre 2010. Il s'agit de la première étude analysant les données, générées par une politique de dépistage systématique, concernant la colonisation rectale et son impact clinique en transplantation rénale.

La prévalence de la colonisation rectale à l'admission est faible, superposable à celle observée dans la population générale

Seuls 11 patients étaient colonisés à l'admission pour greffe soit un taux d'incidence globale de 2,4 pour 100 admissions. La majorité des patients positifs ont en fait été détectés en 2009 et 2010 avec respectivement une incidence de 4,1 et 3,4 pour 100 admissions.

La prévalence de la colonisation rectale à l'admission chez les patients transplantés rénaux n'a encore jamais été publiée. Ce résultat montre une augmentation de l'incidence du portage à l'admission parallèle à l'augmentation globale de la prévalence des EP-BLSE en France (68). Il est cependant en partie inattendu. En effet, il est similaire voire inférieur à celui observé dans population générale : Nicolas-Chanoine *et al.* décrivent une augmentation de la colonisation fécale à *E.coli* BLSE entre 2006 et 2011 de 0,6% à 6% au sein de patients volontaires consultant dans un centre de prévention parisien, détectée sur échantillon de selles (68), Razazi *et al.*, 12% des patients communautaires admis dans un centre de réanimation parisien et dépistés par écouvillon rectal (34). D'autre part, alors que la majorité des patients (72,7% des patients positifs à l'admission) étaient hémodialysés chroniques, donc exposés au risque de transmission croisée et de pression de sélection antibiotique, on aurait pu s'attendre à un taux d'incidence plus élevé que celui de la population générale. Cependant, la prévalence de la colonisation fécale chez les patients hémodialysés chroniques n'est pas connue en France. Les seules études disponibles concernant ce type de population décrivent une prévalence de colonisation rectale à *E.coli* BLSE de 8,3% au Portugal (69) et 8,6% en Israël (70) qui sont des pays à plus forte prévalence globale d'EP-BLSE que la France.

Il est possible d'évoquer un manque de sensibilité de la méthode de détection malgré les précautions de bonne réalisation dans le service clinique, ainsi que les limites de la technique de détection phénotypique utilisée au laboratoire (absence d'enrichissement) en cas de faible inoculum.

La détection systématique de l'espèce *E.coli* à l'admission est concordante avec les données de plusieurs études de dépistage réalisées en France (68)(71) et avec l'épidémiologie générale actuelle des EP-BLSE où les souches *E.coli* sont prédominantes.

L'incidence d'acquisition nosocomiale de colonisation rectale est très importante, de l'ordre de celle observée dans les unités de réanimation.

L'incidence de l'acquisition rectale nosocomiale d'EP-BLSE au cours des 3 premiers mois de greffe est de 15% en 2009, et augmente de manière significative à 28,2% en 2010. Elle est détectée dans 75% des cas pendant la première hospitalisation avec un délai médian de 15 jours après l'admission.

Aucune autre étude n'avait jusque-là évalué l'incidence de la colonisation rectale par dépistage systématique chez les patients transplantés rénaux, elle montre donc à quel point l'acquisition nosocomiale d'EP-BLSE est fréquente voire préoccupante à la phase initiale de la transplantation rénale. Les chiffres sont du même ordre que ceux observés dans les services à haut risque d'acquisition de BMR (et de ce fait de EP-BLSE) comme les services de réanimation ou d'onco-hématologie. En effet, au sein d'un service de réanimation parisien, Razazi et al. (34) rapportent un taux d'incidence d'acquisition nosocomiale de colonisation rectale de 13% avec un délai médian de détection de 9 jours avec un dépistage par écouvillon rectal réalisé 2 fois par semaine. Arnan et al. (41) retrouvent une colonisation rectale à EP-BLSE chez 29% des patients hospitalisés pour neutropénie (dont 14% à l'admission).

L'espèce majoritaire est *Enterobacter cloacae*, en faveur d'une acquisition hospitalière. Alors que *E.coli* est l'espèce majoritaire chez les patients ambulatoires, la proportion importante d'*Enterobacter cloacae* est en faveur d'une acquisition hospitalière et de transmission croisée au sein du service. De plus la proportion d'*E.cloacae* augmente de manière significative en 2010 par rapport à 2009 en faveur d'une évolution sur le mode épidémique.

L'évolution de l'incidence d'acquisition clinique d'EP-BLSE est vraisemblablement liée aux variations dans l'application des mesures d'hygiène hospitalière.

L'incidence clinique est très faible en 2008 comparée aux autres périodes couvertes par l'étude et alors que la prévalence de la colonisation rectale augmente significativement entre 2009 et 2010, l'incidence clinique reste sensiblement la même (16,5 et 15,4%). Ces observations peuvent être expliquées par la survenue de 2 épidémies de colonisation à ERV.

Début 2008, pour endiguer cette épidémie, des mesures d'hygiène très strictes ont été mises en place avec installation systématique en chambre seule et personnel soignant dédié spécifiquement aux patients colonisés à ERV, au prix d'une diminution significative de l'activité du service. Ces mesures semblent avoir été efficaces aussi sur la transmission croisée d'EP-BLSE limitant leur acquisition clinique. La deuxième épidémie d'ERV survenue début 2010 a vu le même type de mesures prises au prix d'une moindre rigueur concernant les patients porteurs d'EP-BLSE afin de ne pas limiter l'activité du service tout en maintenant une charge de travail acceptable pour le personnel soignant. Les précautions standards d'hygiène globalement améliorées en période d'épidémie ont pu limiter l'acquisition clinique d'EP-BLSE en 2010, qui n'augmente pas relativement à l'acquisition rectale. Cependant l'absence d'isolement systématique des patients EP-BLSE, les chambres seules disponibles étant prioritairement attribuées aux patients colonisés à ERV, pourrait expliquer cette augmentation de l'incidence de la colonisation rectale, par exemple via l'environnement.

Le taux d'incidence des infections semble cependant augmenter parallèlement à l'augmentation de la colonisation rectale mais reste faible.

Bien que la différence entre 2009 et 2010 ne soit pas statistiquement significative (probablement en rapport avec le faible nombre d'évènements), l'incidence des infections à EP-BLSE semble augmenter de 3,9% à 6%. Cette incidence reste néanmoins faible par rapport à celles rapportées par d'autres équipes de transplantation rénale : à savoir 11,8% au cours de l'année suivant une transplantation rénale ou combinée rein-pancréas entre 2003 et 2007 décrite par une équipe espagnole (56) ou 18,8% pour une équipe brésilienne (59).

Ces infections sont souvent récidivantes et impliquées dans des cas de détransplantations et de décès.

Nous décrivons ici une nouvelle série de 18 patients transplantés rénaux infectés à EP-BLSE. Ces infections sont majoritairement de porte d'entrée urinaire (83%), très souvent bactériémiques dans près de 50% des sepsis à point de départ urinaire et surtout récidivantes (44%). Ces observations coïncident avec les autres séries publiées (55). Le caractère récidivant définit le mieux les infections urinaires à EP-BLSE dans le contexte de transplantation rénale (72). Il n'est pas impossible que ces infections à EP-BLSE au même titre que toute infection urinaire récidivante en transplantation rénale exposent à un risque augmenté de dysfonction du greffon voir de rejet à long terme (73).

Dans cette série de patients, une infection à EP-BLSE est impliquée dans 3 cas de détransplantation et 2 cas de décès, ce qui n'avait pas été décrit auparavant (56). Le faible nombre de cas ne permet pas de mettre en évidence de différence significative par rapport aux patients non BLSE mais cela souligne l'importance du risque de complication de ces infections et du terrain sous-jacent sur lequel elles surviennent. Les 3 patients détransplantés avaient tous développé un urinome sur fuite de l'anastomose et infecté.

La durée médiane de séjour est significativement plus longue chez les patients colonisés et/ou infectés à EP-BLSE par rapport aux patients non porteurs, autant pour la première hospitalisation pour greffe que pour la durée cumulée sur les 3 premiers mois. Cela témoigne très certainement de la morbidité des infections liées aux EP-BLSE nécessitant des réhospitalisations en cas de récurrence ou simplement pour le traitement antibiotique nécessairement intra veineux, mais surtout du terrain prédisposant à l'acquisition d'EP-BLSE à savoir des hospitalisations longues, du fait de greffes compliquées.

La colonisation rectale est associée à la survenue d'infection à EP-BLSE mais cette étude ne permet pas de l'affirmer comme un facteur de risque individuel d'infection. Une analyse statistique multivariée comparant l'ensemble des caractéristiques cliniques des populations colonisées et non colonisées à EP-BLSE est nécessaire afin d'affirmer la colonisation comme facteur de risque indépendant et individuel d'infection à EP-BLSE.

L'absence d'analyse des profils en champs pulsés des EP-BLSE rectales et cliniques identifiées chez un même patient ne permet pas d'affirmer qu'il s'agisse de la même souche, sachant qu'il est envisageable qu'un patient colonisé puisse tout de même être infecté à une souche transmise horizontalement via les soins.

D'autre part, lorsqu'on considère les 18 patients infectés sur l'ensemble de la période, bien qu'ayant tous été dépistés régulièrement, seul 12 d'entre eux ont acquis une colonisation rectale, mise en évidence avant l'infection chez seulement 8 d'entre eux. Dans la moitié des cas donc, les patients développant un sepsis à EP-BLSE n'étaient pas connus colonisés. Cela suggère une transmission directement liée aux soins, en particulier via la sonde vésicale (l'infection était urinaire dans tous les cas) en l'absence d'une colonisation endogène préalable ou bien un défaut de sensibilité ou de fréquence de réalisation du test de dépistage.

Bien que l'association entre colonisation rectale et infection soit réelle, le taux d'infection est relativement faible malgré une prévalence élevée de colonisation rectale et le

dépistage hebdomadaire par écouvillon rectal pour prédire le risque d'infection manque de sensibilité. Il ne semble donc pas justifier une prescription de carbapénèmes en première intention chez un patient développant un sepsis en post-transplantation rénale et en l'absence de signe de gravité, même s'il est connu colonisé à EP-BLSE. Celle-ci devrait être réservée aux infections d'emblée sévères afin d'éviter tout délai à la mise en route d'une antibiothérapie efficace et aux patients présentant des facteurs de risque spécifiques d'infection à EP-BLSE et de complications.

L'analyse des caractéristiques cliniques des patients colonisés ou infectés permet de dégager des facteurs de risques potentiels.

L'étude des facteurs de risque de colonisation à l'admission n'a pas été réalisée en l'absence d'analyse des caractéristiques cliniques de l'ensemble des patients non colonisés à l'admission pour greffe. De plus, un certain nombre de paramètres intéressants n'ont pu être relevés a posteriori (voyage récent, date des dernières hospitalisations, antibiothérapie > 1 mois). L'analyse des caractéristiques cliniques de ces 11 patients (**tableau III**) retrouvent cependant une proportion importante de femmes, de patients en dialyse péritonéale et atteints d'uropathie malformative ou dialysés de longue durée (médiane de 77,7 mois). Ces caractéristiques sont potentiellement des facteurs de risque spécifiques de colonisation rectale à l'admission pour greffe rénale car prédisposant à une antibiothérapie fréquente.

Les patients âgés, diabétiques, obèses, atteints de glomérulopathie chronique notamment d'origine diabétique, recevant une bigreffe, ou dont la greffe se complique d'urinome semblent prédisposés aux infections à EP-BLSE.

En effet, ces caractéristiques sont fréquentes au sein du sous-groupe des patients infectés et sont représentatives du terrain sur lequel surviennent les infections graves à EP-BLSE. Le diabète est un facteur de risque d'infection en général. Les bigreffes, dont les reins proviennent de donneur dits « marginaux » sont le plus souvent proposées à des patients âgés pour leur permettre un accès à la greffe. L'âge du receveur et du donneur, l'intervention chirurgicale plus lourde qu'une monogreffe, la présence de deux anastomoses urinaires exposent à un risque de complications post-opératoire plus important notamment de fuite et d'urinome, à une reprise retardée de fonction (74) et une durée d'hospitalisation prolongée. Et de ce fait un risque d'acquisition d'EP-BLSE et d'infection nosocomiale élevé.

Lorsque l'on compare les sous-groupes de patients colonisés infectés à EP-BLSE à celui des patients ayant une colonisation rectale seule, le diabète prétransplantation, la bigreffe et la survenue d'urinome ressortent en analyse univariée comme associés à la survenue d'infection à EP-BLSE en cas de colonisation rectale à EP-BLSE (**Tableau IX**).

Au sein de l'ensemble de la cohorte des patients colonisés et/ou infectés, on retrouve une forte prévalence des facteurs de risques connus d'infection à EP-BLSE chez les patients hospitalisés en général et chez les patients transplantés rénaux en particulier, tels que la dialyse post-greffe, la reprise chirurgicale, les gestes sur les voies urinaires ou le transfert en réanimation.

On peut de plus observer une proportion élevée de patients HRI (44%) et recevant des immunoglobulines intraveineuses (54%), ou du Rituximab (26%). On peut dès lors se demander quel est certes l'impact sur le risque d'infection à EP-BLSE de ces traitements immunosuppresseurs lourds, mais surtout leur impact éventuel sur la flore dans la mesure où les patients HRI ne sont pas surreprésentés chez les patients infectés. Une étude française n'a pas retrouvé d'association entre un traitement suppresseur et la colonisation à BMR en réanimation (75) mais la question reste ouverte.

Il existe une proportion importante de patients ayant reçu des échanges plasmatiques avant l'acquisition d'EP-BLSE (26%), outre la modulation du système immunitaire, il pourrait surtout s'agir d'une source de contamination et un foyer de dissémination commun.

On retrouve une proportion très élevée (62,2%) de patients colonisés ou infectés à EP-BLSE ayant reçu au moins une ligne d'antibiothérapie avant l'acquisition d'EP-BLSE dont 55% des céphalosporines de 3^{ème} génération. Cela souligne l'importance de la pression de sélection à la phase initiale de greffe et la nécessité d'une politique de maîtrise des antibiothérapies. La colonisation urinaire du receveur est la cause la plus fréquente d'antibiothérapie post-greffe (41% des cas) et nécessite un traitement du fait de la présence d'une sonde double J protégeant l'anastomose urinaire. La durée médiane de mise en place de la sonde JJ est de 29 jours conforme à l'indication de 4 semaines. Une réflexion peut être ouverte sur l'ablation précoce de la sonde JJ sur le risque de complications urologiques telles que des sténoses ou des fuites par rapport et le bénéfice de la réduction de la durée d'antibiothérapie pour colonisation urinaire et de la diminution de la pression de sélection.

D'autre part, une cause non négligeable d'antibiothérapie (21% des cas) est la liée à la présence de liquide de conservation du greffon positif. Il a été montré dans le même service que les méthodes de détection de contamination du liquide de conservation du greffon très

sensibles (sur flacon d'hémoculture) ne prédisaient pas mieux le risque d'infection de la loge par le greffon que la culture sur milieu standard, entraînait une surprescription d'antibiotiques en l'absence de consensus et augmentait le risque de colonisation rectale et d'infections à EP-BLSE chez les patients traités par excès (76).

Les limites de l'étude

Le caractère rétrospectif de l'étude limite l'analyse aux seules données recueillies et introduit des biais dans leur interprétation. Car elle est monocentrique, les résultats obtenus, surtout dans le contexte des BMR, sont le reflet essentiellement des pratiques et de l'écologie locale du service, et ne sont donc pas transposables à d'autres centres.

D'autre part, le faible nombre de patients infectés et l'absence de groupe contrôle ne permet pas de mettre en évidence de différence significative ou de rechercher des facteurs de risques indépendants.

Enfin le typage moléculaire n'a pas été réalisé, de même que l'étude des polymorphismes des souches en champs pulsé. Cela ne nous permet pas d'affirmer du mode de transmission manuportée ou d'infection à partir de souches endogène. L'identité de la souche de colonisation rectale/clinique et d'infection est également à interpréter avec précaution.

Perspectives

Il est donc démontré le risque très élevé d'acquisition nosocomiale de colonisation rectale et même urinaire, 2ème site de colonisation spécifique des patients transplantés, au cours des premiers mois de transplantation rénale dans notre service, avec cependant un taux d'infection qui reste faible. Les mesures d'hygiène restent indispensables afin de limiter la dissémination et le risque d'infection, en particulier grâce à l'hygiène des mains, la maîtrise de l'antibiothérapie et la décontamination de l'environnement.

La question de la généralisation du dépistage reste ouverte. Tel qu'il est réalisé actuellement, il paraît trop couteux et difficilement réalisable d'augmenter la fréquence des prélèvements rectaux pour un bénéfice attendu en terme d'augmentation de la sensibilité de détection et d'identification des patients à risques d'infection faible. L'intérêt de technique telle que la coproculture quantitative est à tester.

La recherche de facteurs de risque spécifiques d'infection à EP-BLSE est à poursuivre, idéalement sur une cohorte prospective de grande ampleur et multicentrique.

VI. CONCLUSION

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi sont désormais les bactéries multi-résistantes les plus fréquemment rencontrées et l'augmentation de leur prévalence est un problème majeur de santé publique. La population des patients transplantés rénaux est particulièrement à risque car ils accumulent de nombreux facteurs de risque à la fois d'acquisition d'EP-BLSE et d'infections bactériennes nosocomiales, en particulier au cours des premières semaines de greffe. Cependant, l'épidémiologie des EP-BLSE au sein de cette population spécifique est mal documentée.

Cette étude apporte des éléments nouveaux concernant la colonisation rectale à EP-BLSE chez les patients admis pour transplantation rénale et au cours de leur suivi durant les trois premiers mois.

La prévalence de la colonisation rectale à EP-BLSE à l'admission pour greffe est étonnamment faible étant donné les multiples facteurs de risques potentiels présents. Elle semble superposable à celle de la population générale et inférieure à celle des populations de patients hémodialysés d'autres pays, cette donnée restant à documenter en France.

Cette étude confirme le risque très élevé d'acquisition nosocomiale, de l'ordre de celui d'unités de soins intensifs assorti d'un risque d'épidémie soulignant l'intérêt de mettre en place des mesures d'hygiène des mains et une politique de maîtrise de l'antibiothérapie qui sont parmi les points-clés du contrôle de la dissémination des EP-BLSE.

Enfin, ce travail rapporte une nouvelle série descriptive de patients transplantés rénaux infectés à EP-BLSE. Ces infections sont peu nombreuses mais sont volontiers sévères avec un taux de bactériémie associée et un taux de récurrence élevés et sont même impliquées dans des pertes de greffons et des décès.

L'absence de groupe contrôle ne permet pas l'analyse de facteur de risque de colonisation rectale ou d'infection. Cependant certaines caractéristiques cliniques telles que le sexe féminin, une uropathie malformative à l'origine de la néphropathie et la durée de dialyse apparaissent comme des potentiels facteurs de risque spécifiques de colonisation rectale à l'admission pour greffe chez ces patients insuffisants rénaux chroniques. De même,

l'existence d'un diabète pré transplantation, facteur de risque connu d'infection nosocomiale et la survenue de complications urologiques, survenant plus fréquemment au cours de bigreffes, proposées à des patients plus âgés et souvent plus fragiles, font le lit de la gravité potentielle des infections à EP-BLSE chez les transplantés rénaux.

Enfin, la question de la pertinence d'une généralisation du dépistage systématique de la colonisation rectale chez les patients transplantés rénaux reste plus que jamais ouverte. La colonisation rectale comme facteur de risque individuel d'infection reste à déterminer chez les patients transplantés rénaux et en l'état actuel, vu le faible nombre d'infections en rapport avec les EP-BLSE malgré une forte prévalence des colonisations rectale, il ne semble pas justifier la prescription de carbapénèmes en première intention devant un sepsis sans signe de gravité survenant dans les premiers mois de transplantation même s'il existe une colonisation rectale préalable.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 janv 2003;36(Suppl 1):S11-23.
2. Livermore DM. Defining an extended-spectrum β -lactamase. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(s1):3-10.
3. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftazidime, cefamandole and cefturoxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection*. déc 1983;11(6):315-317.
4. Jacoby GA, Bush K. β -Lactamase Classification and Amino Acid Sequences for TEM, SHV and OXA Extended-Spectrum and Inhibitor Resistant Enzymes [Internet]. [cité 21 sept 2013]. Disponible sur: <http://www.lahey.org/Studies/>
5. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 16 mai 1980;289(1036):321-331.
6. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 3 janv 2010;54(3):969-976.
7. Colodner R. Extended-spectrum beta-lactamases: a challenge for clinical microbiologists and infection control specialists. *Am J Infect Control*. mars 2005;33(2):104-107.
8. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother*. févr 2007;59(2):165-174.
9. Pitout JDD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother*. juill 2005;56(1):52-59.
10. Poirel L, Naas T, Nordmann P. Genetic support of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. janv 2008;14 Suppl 1:75-81.
11. Naas T, Poirel L, Nordmann P. Minor extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. janv 2008;14 Suppl 1:42-52.
12. Dhillon RH-P, Clark J. ESBLs: A Clear and Present Danger? *Crit Care Res Pr*. 2012;2012:1-11.
13. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J Infect*. sept 2007;55(3):254-259.
14. Zahar JR, Lecuit M, Carbonnelle E, Ribadeau-Dumas F, Nassif X, Lortholary O. Is it time to reconsider initial antibiotic treatment strategies for severe urinary tract infections in Europe? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. mars 2007;13(3):219-221.
15. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. nov 2007;60(5):913-920.

16. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. mai 2010;48(5):1726-1731.
17. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y, ReAct-Action on Antibiotic Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. mars 2008;52(3):813-821.
18. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 juill 2011;53(1):60-67.
19. Annual-Epidemiological-Report-2012.pdf Disponible sur:
<http://www.ecdc.europa.eu/fr/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2012.pdf>
20. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire BEH n°42-43/2012 Disponible sur:
<http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-42-43-2012>
21. Warren RE, Harvey G, Carr R, Ward D, Doroshenko A. Control of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in hospitals and the community. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. janv 2008;14 Suppl 1:124-133.
22. Pittet D. Hand hygiene: improved standards and practice for hospital care. *Curr Opin Infect Dis*. août 2003;16(4):327-335.
23. Trecarichi EM, Cauda R, Tumbarello M. Detecting risk and predicting patient mortality in patients with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* bloodstream infections. *Future Microbiol*. oct 2012;7(10):1173-1189.
24. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Perea EJ, Pérez-Cano R, et al. Clinical and Molecular Epidemiology of Extended-Spectrum β -Lactamase—Producing *Escherichia coli* as a Cause of Nosocomial Infection or Colonization: Implications for Control. *Clin Infect Dis*. 1 janv 2006;42(1):37-45.
25. Pena C, Gudiol C, Tubau F, Saballs M, Pujol M, Dominguez MA, et al. Risk-factors for acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalised patients. *Clin Microbiol Infect*. mars 2006;12(3):279-284.
26. Lavigne J-P, Marchandin H, Delmas J, Moreau J, Bouziges N, Lecaillon E, et al. CTX-M beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in French hospitals: prevalence, molecular epidemiology, and risk factors. *J Clin Microbiol*. févr 2007;45(2):620-626.
27. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 janv 2010;50(1):40-48.
28. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing *enterobacteriaceae* into the hospital. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 avr 2006;42(7):925-934.

29. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 sept 2009;49(5):682-690.
30. Nicolas-Chanoine M-H, Jarlier V, Robert J, Arlet G, Drieux L, Leflon-Guibout V, et al. Patient's origin and lifestyle associated with CTX-M-producing *Escherichia coli*: a case-control-control study. *PloS One*. 2012;7(1):e30498.
31. Laupland KB, Church DL, Vidakovich J, Mucenski M, Pitout JDD. Community-onset extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: importance of international travel. *J Infect*. déc 2008;57(6):441-448.
32. Lowe CF, Katz K, McGeer AJ, Muller MP, for the Toronto ESBL Working Group. Efficacy of Admission Screening for Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing Enterobacteriaceae. *PLoS ONE*. 26 avr 2013;8(4):e62678.
33. Valverde A, Grill F, Coque TM, Pintado V, Baquero F, Cantón R, et al. High rate of intestinal colonization with extended-spectrum-beta-lactamase-producing organisms in household contacts of infected community patients. *J Clin Microbiol*. août 2008;46(8):2796-2799.
34. Razazi K, Derde LPG, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1 nov 2012;38(11):1769-1778.
35. Friedmann R, Raveh D, Zartzer E, Rudensky B, Broide E, Attias D, et al. Prospective evaluation of colonization with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteriaceae among patients at hospital admission and of subsequent colonization with ESBL-producing enterobacteriaceae among patients during hospitalization. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am*. juin 2009;30(6):534-542.
36. Bonten MJ, Weinstein RA. The role of colonization in the pathogenesis of nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am*. mars 1996;17(3):193-200.
37. Brumfitt W, Faiers MC, Reeves DS, Datta N. Antibiotic-resistant *Escherichia coli* causing urinary-tract infection in general practice: relation to faecal flora. *Lancet*. 13 févr 1971;1(7694):315-317.
38. Zahar J, Mamzer M, Kouatchet A. L'isolement en réanimation : intérêts, limites, perspectives. (French).
39. Reddy P, Malczynski M, Obias A, Reiner S, Jin N, Huang J, et al. Screening for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae among high-risk patients and rates of subsequent bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 oct 2007;45(7):846-852.
40. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, Dondero F, Durand F, Marcon E, et al. Pretransplant fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and infection after liver transplant, France. *Emerg Infect Dis*. juin 2012;18(6):908-916.
41. Arnan M, Gudiol C, Calatayud L, Liñares J, Dominguez M á., Batlle M, et al. Risk factors for, and clinical relevance of, faecal extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 30 oct 2010;30(3):355-360.

42. Couchoud C. Le registre du réseau épidémiologique et information en néphrologie (Rein) Disponiblesur:http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/registres/rapport_2011/rapport_2011.pdf
43. Kruse E-B, Conrad A, Wenzler-Röttele S, Jonas D, Dettenkofer M, Wolkewitz M, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacter cloacae* in mobile dialysis units in the medical and surgical departments of a university hospital: a case-control study. *J Hosp Infect.* mai 2010;75(1):33-36.
44. Pop-Vicas A, Strom J, Stanley K, D'Agata EMC. Multidrug-resistant gram-negative bacteria among patients who require chronic hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* mai 2008;3(3):752-758.
45. Mamzer Bruneel M. Infections chez les transplantés rénaux (à l'exclusion des infections virales. In: Médecines-Sciences F, ed *Actualités Néphrologiques* Jean Hamburger Hôpital Necker Paris: Lesavre, P.
46. Snyder JJ, Israni AK, Peng Y, Zhang L, Simon TA, Kasiske BL. Rates of first infection following kidney transplant in the United States. *Kidney Int.* févr 2009;75(3):317-326.
47. Dantas SRPE, Kuboyama RH, Mazzali M, Moretti ML. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hosp Infect.* juin 2006;63(2):117-123.
48. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Díaz-Pedroche C, López-Medrano F, Lizasoain M, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2007;7(4):964-971.
49. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2601-14.
50. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med.* 21 févr 2002;346(8):580-590.
51. Dhanda R, Shah Y, Bardapure M, Bhattacharjya S, Sharma AK. Excellent renal allograft survival in donor-specific antibody transplant patients--role of intravenous immunoglobulin and rabbit antithymocyte globulin. *Transplantation.* 15 août 2009;88(3):444.
52. Tanabe K, Ishida H, Shimizu T, Omoto K, Shirakawa H, Tokumoto T. Evaluation of two different preconditioning regimens for ABO-incompatible living kidney donor transplantation. A comparison of splenectomy vs. rituximab-treated non-splenectomy preconditioning regimens. *Contrib Nephrol.* 2009;162:61-74.
53. Sivakumaran P, Vo AA, Villicana R, Peng A, Jordan SC, Pepkowitz SH, et al. Therapeutic plasma exchange for desensitization prior to transplantation in ABO-incompatible renal allografts. *J Clin Apheresis.* 2009;24(4):155-160.
54. Kotton CN, Ryan ET, Fishman JA. Prevention of infection in adult travelers after solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* janv 2005;5(1):8-14.

55. Winters HA, Parbhoo RK, Schafer JJ, Goff DA. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Bacterial Infections in Adult Solid Organ Transplant Recipients. *Ann Pharmacother.* 8 mars 2011;45(3):309-316.
56. Linares L, Cervera C, Cofán F, Lizaso D, Marco F, Ricart MJ, et al. Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum and AmpC β -Lactamase-Producing Gram-Negative Rods in Renal Transplantation. *Am J Transplant.* mai 2008;8(5):1000-1005.
57. Kawecki D, Kwiatkowski A, Sawicka-Grzelak A, Durlik M, Paczek L, Chmura A, et al. Urinary tract infections in the early posttransplant period after kidney transplantation: etiologic agents and their susceptibility. *Transplant Proc.* oct 2011;43(8):2991-2993.
58. Linares L, Cervera C, Hoyo I, Sanclemente G, Marco F, Cofán F, et al. *Klebsiella pneumoniae* Infection in Solid Organ Transplant Recipients: Epidemiology and Antibiotic Resistance. *Transplant Proc.* oct 2010;42(8):2941-2943.
59. Pinheiro HS, Mituiassu AM, Carminatti M, Braga AM, Bastos MG. Urinary Tract Infection Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria in Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc.* mars 2010;42(2):486-487.
60. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis.* déc 2012;14(6):595-603.
61. Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, Cipullo R, Moreira JCM, Baia C, et al. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* avr 2012;14(2):198-205.
62. Ison MG, Nalesnik MA. An update on donor-derived disease transmission in organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juin 2011;11(6):1123-1130.
63. Transmission of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Through Kidney Transplantation --- California and Texas, 2009 Disponible sur: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5950a2.htm?s_cid=mm5950a2_w
64. Goldberg E, Bishara J, Lev S, Singer P, Cohen J. Organ transplantation from a donor colonized with a multidrug-resistant organism: a case report. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* juin 2012;14(3):296-299.
65. Martins IS, Moreira BM, Riley LW, Santoro-Lopes G. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection among renal transplant recipients. *J Hosp Infect.* nov 2006;64(3):305-308.
66. Cavallo JD, Chardon H, Chidiac C, Choutet P, Courvalin P, Dabernat H, et al. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. 2005; Disponible sur: http://sfm-microbiologie.com/UserFiles/file/CASFM/Casfm_2005.pdf
67. Conférence de Consensus co-organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et l'Association Française d'Urologie (AFU) Infections urinaires nosocomiales de l'adulte; Disponible sur: http://sf2h.net/publications-SF2H/SF2H-SPILF-AFU_infections-urinaires-nosocomiales-2002.pdf

68. Nicolas-Chanoine M-H, Gruson C, Bialek-Davenet S, Bertrand X, Thomas-Jean F, Bert F, et al. 10-Fold increase (2006–11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *J Antimicrob Chemother.* 3 janv 2013;68(3):562-568.
69. Correia S, Pacheco R, Radhouani H, Diniz JC, Ponce P, Jones-Dias D, et al. High prevalence of ESBL-producing *Escherichia coli* isolates among hemodialysis patients in Portugal: appearance of ST410 with the blaCTX-M-14 gene. *Diagn Microbiol Infect Dis.* déc 2012;74(4):423-425.
70. Marchaim D, Lazarovitch Z, Efrati S, Dishy V, Weissgarten J, Boldur I, et al. Serious consequences to the use of cephalosporins as the first line of antimicrobial therapy administered in hemodialysis units. *Nephron Clin Pract.* 2005;101(2):c58-64.
71. Birgand G, Armand-Lefevre L, Lolom I, Ruppe E, Andremont A, Lucet J-C. Duration of colonization by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae after hospital discharge. *Am J Infect Control* 2013 May;41(5):443-7
72. Lim J-H, Cho J-H, Lee J-H, Park Y-J, Jin S, Park G-Y, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* mai 2013;45(4):1584-1589.
73. Rice JC, Safdar N, AST Infectious Diseases Community of Practice. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* déc 2009;9 Suppl 4:S267-272.
74. Lucarelli G, Bettocchi C, Battaglia M, Impedovo SV, Vavallo A, Grandaliano G, et al. Extended criteria donor kidney transplantation: comparative outcome analysis between single versus double kidney transplantation at 5 years. *Transplant Proc.* mai 2010;42(4):1104-1107.
75. Nseir S, Di Pompeo C, Diarra M, Brisson H, Tissier S, Boulo M, et al. Relationship between immunosuppression and intensive care unit-acquired multidrug-resistant bacteria: a case-control study. *Crit Care Med.* mai 2007;35(5):1318-1323.
76. Bertrand D, Pallet N, Sartorius A, Zahar JR, Soussan RS, Lortholary O, et al. Clinical and microbial impact of screening kidney allograft preservative solution for bacterial contamination with high-sensitivity methods. *Transpl Int.* août 2013;26(8):795-799.

**Acquisition d'entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi
(EP-BLSE) au cours des trois premiers mois de greffe rénale :
Étude épidémiologique et impact clinique**

Introduction : L'épidémiologie des EP-BLSE est peu documentée en transplantation rénale (TR). L'objectif de ce travail est de décrire la prévalence de la colonisation rectale ou clinique chez des patients (pts) à l'admission pour TR et son impact clinique au cours des 3 premiers mois.

Méthode : Analyse rétrospective des données microbiologiques de tous les pts admis pour TR entre mai 2007 et décembre 2010, dans un centre proposant un dépistage systématique des colonisations rectale et urinaire à bactéries multi-résistantes (écouvillon rectal à l'admission puis hebdomadaire et examen cytobactériologique des urines bi-hebdomadaire). Les dossiers de tous les pts colonisés à EP-BLSE ont été analysés à la recherche d'une infection clinique en rapport.

Résultats : Sur les 467 dépistés à l'admission, seuls 11 (2,4%) étaient colonisés. Une colonisation rectale acquise a ensuite été retrouvée chez 16% des patients en 2009 et 27% en 2010 avec une prévalence clinique de 16,5% et 15,4%. Dix-huit pts (3,6%) ont développé une infection, le plus souvent urinaire (83%) et récidivante (39%).

Conclusion : La prévalence de la colonisation rectale à EP-BLSE chez les patients candidats à l'admission pour TR est proche de celle de la population générale. Le risque d'acquisition nosocomiale est élevé, soulignant l'intérêt des politiques d'épargne antibiotique et d'hygiène des mains. Les infections associées peuvent être sévères mais leur faible incidence ne semble pas justifier la prescription de carbapénème en première intention devant un sepsis post TR sans signe de gravité, même si une colonisation rectale à EP-BLSE est connue. Une étude des facteurs de risque de ces infections est nécessaire.

Mots-clés : BLSE, transplantation rénale, dépistage, infection nosocomiale, écouvillon rectal